

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas constituyen las enfermedades más frecuentes del ser humano, entre ellas la faringoamigdalitis aguda es una de las patologías más comunes de consulta durante la infancia y la adolescencia, caracterizada por odinofagia, adenopatías cervicales, exudado faringoamigdalar, ausencia de tos, fiebre y malestar general. La infección se produce por contagio con un enfermo o un portador de la bacteria, generalmente a través de estornudos, contacto con la saliva o por medio de juguetes, utensilios u objetos.

Se estima que la mayoría de los casos de faringoamigdalitis que se presentan son de causa viral, pero la bacteria más frecuentemente identificada es el *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), también conocida como Estreptococo β hemolítico del grupo A.

El microorganismo que históricamente ha sido reconocido como el principal responsable del cuadro clínico y de sus complicaciones. La misma bacteria que también origina escarlatina, fiebre reumática y nefritis.

La faringoamigdalitis es un término médico que combina faringitis con amigdalitis, tanto bacteriana como viral. Es una de las infecciones más comunes. Ambas infecciones son muy importantes, son frecuentes en la población pediátrica como también en adolescentes y adultos jóvenes, se presenta mayormente en el invierno y el comienzo de la primavera estas son las épocas del año más propicias, pero puede aparecer en cualquier época del año.

Se caracteriza por ser generalmente una enfermedad benigna y de curso autolimitado cuando es de etiología viral, pero cuando es de origen bacteriano este suele ser más complejo.

Generalmente se recomienda el tratamiento antibiótico en las faringoamigdalitis agudas estreptocócicas, fundamentalmente para prevenir sus complicaciones, pero también para acortar su curso clínico y evitar contagios a otras personas.

Tomando en cuenta el estudio realizado a los pacientes con faringoamigdalitis aguda, se debe dar más importancia al realizar un diagnóstico etiológico certero para no utilizar innecesariamente antibióticos en el resto, con consecuencias negativas como emergencia de bacterias resistentes, alergias, intolerancias e incremento de costos; también evitar la automedicación indiscriminada y el inadecuado cumplimiento de la prescripción realizada por el médico.

El estudio pretende determinar la frecuencia de *Streptococcus pyogenes*, en faringoamigdalitis aguda en pacientes de 3 a 15 años del servicio de pediatría, Prosalud Tarija, julio - diciembre 2019.

La presente investigación consta de las siguientes partes:

En los antecedentes se realiza la comparación con otras investigaciones para realizar un análisis de cómo afecta el *Streptococcus pyogenes* en faringoamigdalitis aguda a la sociedad tanto internacional, nacional y local.

En el planteamiento del problema se determina, orienta y justifica el desarrollo del proceso de investigación.

En el marco teórico, se determina la información que sustenta la investigación mediante bibliografía seleccionada.

En el diseño metodológico, consiste en establecer las estrategias y procedimientos que permitió la recolección de datos, su procesamiento, análisis e interpretación con el propósito de dar respuesta a los problemas planteados en los objetivos de la investigación sobre la frecuencia del *Streptococcus pyogenes* en faringoamigdalitis aguda.

También como parte de la investigación presentamos los resultados obtenidos de acuerdo a las variables propuestas.

Las conclusiones y recomendaciones son las que dan a conocer los logros y dificultades que se presentaron en el transcurso de la investigación.

La bibliografía fue seleccionada como fuente de información complementaria a la investigación para el sustento teórico.

Finalmente se encuentran los anexos de manera ordenada para verificación y evidencia de la investigación.

1.1 ANTECEDENTES

A nivel internacional

Llapa y col., en el 2013, en Ecuador realizaron una investigación para determinar la prevalencia de la faringoamigdalitis aguda estreptocócica y los factores asociados en pacientes entre 5 y 19 años de edad que acuden a consulta externa del Centro de Salud N° 1, durante

julio – septiembre de 2013. Se realizó un estudio transversal, en una población de pacientes entre 5 a 19 años con manifestaciones clínicas compatibles con faringoamigdalitis aguda. La muestra fue probabilística y aleatoria; el tamaño se calculó en base a la prevalencia del menor factor de riesgo (bajo nivel de instrucción 8%), nivel de confianza del 95 % y el error de inferencia del 3%. Se aplicó la fórmula $n = p \times q \times z^2 / e^2$, (total 320). La información se recolectó de manera directa y los datos fueron analizados con el software SPSS15. La edad media fue de 11.8 años \pm 4.7 DS, el 53.1% fueron mujeres. La prevalencia de faringoamigdalitis fue del 40.3% (IC 95%: 34.9 – 45.7), en hombres 56.7% (IC 95%: 48.8 – 64.6) y en mujeres 25.9% (IC 95%, 19.3% - 32.5), se la asoció a: hacinamiento p 0.000; padre y madre con niveles de estudio inferior a 6 años p 0.010 y p 0.000 respectivamente.

Navarro y col., en el 2014, en Nicaragua realizaron una investigación con el objetivo de determinar la frecuencia de Streptococcus β -hemolítico del grupo A en niños que asisten al Centro de Desarrollo Infantil “Arlen Siu” de la UNAN- Managua, en las edades 1 a 5 años, desde septiembre a diciembre de 2014. El tipo de estudio fue descriptivo de corte transversal, el universo estuvo conformado por 218 niños que son atendidos en el centro antes mencionado y la muestra la conformaron 30 niños y niñas, cuyos padres firmaron un consentimiento informado para que éstos formaran parte del estudio. Para la identificación de Streptococcus β -hemolítico del grupo A, se realizó cultivo convencional con agar sangre de carnero y otras pruebas de confirmación, obteniendo 8 muestras (27%) positivas para este microorganismo. Se realizaron pruebas serológicas para complementar la identificación obtenida mediante cultivo como ASO Y PCR, se obtuvo 1 (3.33%) muestra positiva para ASO, lo que sugiere que el paciente cursa con una infección reciente estreptocócica, y 2 (6.66%) muestras positivas para PCR, lo cual es indicativo de un proceso inflamatorio e infeccioso en el paciente. En relación con los antibióticos utilizados frente a Streptococcus β -hemolítico el grupo A, se confirmó la sensibilidad de todas las cepas frente a la penicilina, siendo este el medicamento de primera elección para el tratamiento de muchas de las infecciones producidas por este microorganismo.

Espadas y col., en el 2018, en España realizaron una investigación sobre la infección por estreptococo pyogenes en la edad pediátrica: desde faringoamigdalitis aguda a infecciones invasivas. Estudio retrospectivo-descriptivo en menores de 15 años con infección por EGA y sus complicaciones, desde febrero de 2004 a abril de 2014. Se obtuvieron 2.192 cultivos

positivos, siendo el 92,7% faringoamigdalares. Ingresaron 29 pacientes: 4 complicaciones supurativas, 7 postinfecciosas, 14 infecciones invasivas y 4 probables. No hubo diferencias en la frecuencia de aislamientos de EGA/año. Los aislamientos no invasivos fueron más frecuentes en invierno y primavera ($p < 0,001$), siendo el 68,3% de los pacientes menores de 5 años. La incidencia de infecciones invasivas fue de 2,1/100.000 niños/año. No mostraron estacionalidad y ocurrieron en niños de menor edad ($3,3 \pm 2,2$ vs. $4,9 \pm 2,9$ años, $p = 0,039$). El diagnóstico más frecuente fue la neumonía (6/14) y el lugar de aislamiento fue la sangre (8/14). Ocho precisaron cuidados intensivos. Se trataron empíricamente con cefalosporinas de segunda/tercera generación o penicilina intravenosas. Las neumonías precisaron mayor tiempo de tratamiento que el resto ($13,8 \pm 3,5$ vs. 11 ± 2 días, $p = 0,0016$). Todos los EGA fueron sensibles a penicilina, el 10,6% resistentes a eritromicina. El tiempo de ingreso fue mayor en las infecciones invasivas (13 ± 5 vs. $8,7 \pm 4,4$ días, $p = 0,028$). Ningún paciente falleció.

A nivel nacional

En el trabajo de investigación “Evaluación de la Técnica Inmunocromatográfica Strep aim germaine para el diagnóstico rápido de *S. pyogenes* en pacientes con faringitis que asisten al laboratorio clínico del Seguro Social Universitario”. Potosí-Bolivia. Enero a Mayo de 2014. Realizado por Jorge Rodríguez Flores. Debido a que las infecciones respiratorias son las más frecuentes y representan un gran porcentaje de consultas médicas en nuestro medio, se propone esta alternativa de método diagnóstico, puesto que, en los laboratorios de Bacteriología Clínica, se utiliza el cultivo como único recurso para el diagnóstico laboratorial de la faringitis y faringoamigadlitis Estreptococica, cuyos resultados se obtienen entre las 48 a 72 horas. El presente estudio evaluó la eficacia de la prueba rápida inmunocromatografica (Strep Aim Germaine), para el diagnóstico laboratorial de *Streptococcus pyogenes* beta hemolítico en pacientes con diagnóstico clínico de faringoamigdalitis, frente al agar sangre, como prueba de referencia (Gold Stándar). Se realizó un estudio longitudinal y prospectivo en 85 frotis faríngeo de pacientes que acuden al laboratorio clínico del Seguro Social Universitario de Potosí, durante los meses de enero a mayo del 2014. Se encontró en los pacientes pediátricos una prevalencia de 4,5% y en los adultos de 14,3% siendo la prevalencia de todo el universo de estudio el 10,2%. Los resultados revelaron que la prueba rápida inmunocromatográfica (Strep Aim Germaine) presentó una sensibilidad del 89% y una especificidad del 100%, con un valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo

del 99%. Con el 100 % de especificidad, con referencia al Gold Stándar de cultivo en agar sangre. La prueba inmunocromatográfica (Strep Aim Germaine), es una técnica rápida, con resultados en 10 minutos, y de fácil ejecución que puede ser implementada en cualquier laboratorio de rutina.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El *Streptococcus pyogenes* es el causante del 20% al 40% de los casos de faringoamigdalitis. La edad más frecuente de presentación es en pacientes de 3 y 15 años.

Del 5% al 15% de las faringoamigdalitis agudas es de origen bacteriano, siendo *Streptococcus pyogenes* el microorganismo que desde años pasados ha sido reconocido como el principal responsable del cuadro clínico y de sus potenciales complicaciones.

Sin embargo, a veces estas no corresponden a una etiología bacteriana o no son tan acentuadas, lo cual favorece a la presencia de las secuelas no supurativas que genera el *S. pyogenes*, que corresponden a fiebre reumática y cardiopatía reumática, las cuales se presentan en elevado número de pacientes.

Cuando se demuestra que el *Streptococcus pyogenes* es el causante de la faringoamigdalitis, se debe realizar un tratamiento con un antimicrobiano, dirigido principalmente a prevenir las complicaciones, remisión de síntomas y signos clínicos.

El tratamiento debe cumplirse estrictamente, respetando los horarios de la medicación, así como su duración, que debe ser de 10 días, ya que si la medicación se interrumpe, existe una alta posibilidad de que se produzcan recurrencias y complicaciones.

El antimicrobiano utilizado para el tratamiento de faringoamigdalitis es la penicilina, que constituye el tratamiento de elección, ya que no se han descrito aun cepas de *Streptococcus pyogenes* con resistencia a este antimicrobiano en los pacientes infectados que acudieron a la Clínica Prosalud –Tarija.

En pacientes alérgicos a la penicilina se usan los macrólidos.

Sin embargo, se ha investigado cepas de *S. pyogenes* resistentes a este grupo de antimicrobianos y esto se está incrementando debido al uso innecesario de los mismos en faringoamigdalitis virales manejadas sin diagnóstico de laboratorio.

En la faringoamigdalitis aguda, clínicamente se presenta odinofagia, fiebre elevada, mialgias y compromiso de estado general; siendo las características al examen físico eritema faríngeo y exudado amigdalino purulento, además de adenopatías cervicales sensibles.

Los casos de faringoamigdalitis estaban en aumento por ser la estación de invierno, lo cual alarmó al servicio de pediatría de Prosalud Tarija por la frecuencia de *S. pyogenes*, tomando en cuenta que no existe estudios previos sobre la bacteria.

Por lo expuesto anteriormente, es imprescindible realizar el diagnóstico microbiológico de la faringoamigdalitis, para establecer la frecuencia de infección bacteriana con *S. pyogenes*, aportando información que permita una elección adecuada de la terapia antimicrobiana, reducir el uso indiscriminado e innecesario de los antimicrobianos y fundamentalmente evitar secuelas invalidantes como fiebre y cardiopatía reumática.

Al conocer la frecuencia de esta afección ayudara a contribuir y prevenir la faringoamigdalitis aguda causada por *Streptococcus pyogenes* en la población y así evitar que los pacientes lleguen en estado agudo.

1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de *Streptococcus pyogenes*, en faringoamigdalitis aguda en pacientes de 3 a 15 años del servicio de pediatría, Prosalud Tarija, julio - diciembre 2019?.

1.4 JUSTIFICACIÓN

Las infecciones respiratorias como la faringoamigdalitis aguda constituyen una insuficiencia respiratoria aguda que puede ser a consecuencia de infecciones causadas por bacterias y virus.

La presente investigación pretende identificar la frecuencia del agente causal de la faringoamigdalitis que permitirá establecer el tratamiento oportuno y la prueba de valoración laboratorial como el cultivo bacteriológico certero y evitar complicaciones como la fiebre reumática.

Es muy importante que el personal médico de salud solicite el cultivo de hisopado faríngeo ante un diagnóstico clínico de faringoamigdalitis aguda, para no iniciar un tratamiento antimicrobiano inadecuado o innecesario, de esta forma minimizar los efectos adversos de los antimicrobianos administrados y la posible resistencia que estos pueden generar,

fundamentalmente para prevenir posteriores complicaciones de la infección por *Streptococcus pyogenes*.

Se debe establecer la presencia del *Streptococcus pyogenes* mediante el cultivo de frotis faríngeo en agar sangre ya que es el método de referencia para el aislamiento de *Streptococcus pyogenes* por su elevada sensibilidad y especificidad, sin embargo deben cumplirse las condiciones adecuadas para el cultivo.

Con los resultados obtenidos se podrá obtener datos que ayudará a identificar la frecuencia de infecciones por *Streptococcus pyogenes*.

Esta investigación es factible realizarla porque se cuenta con recursos tecnológicos que permitieron buscar información bibliográfica.

Debe señalarse también que la información obtenida será de beneficio para la investigadora, quien adquirirá nuevos conocimientos en el tema de elección, contribuyendo de esta manera a su formación profesional.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. HISTORIA

Las especies del género *Streptococcus* tienen una historia interesante, y son la causa de las enfermedades más difundidas y de mayor morbilidad en los seres humanos en todos los tiempos, a excepción del bacilo tuberculoso. En 1835 Richard Bright reconoció la relación entre la escarlatina, la glomerulonefritis y la insuficiencia renal crónica (enfermedad de Bright). En 1874, Billroth lo describe en casos de erisipela y de infecciones de heridas. En 1879 Pasteur, Robert Koch y Neisser, mientras trabajaban para establecer la teoría bacteriana de la enfermedad, reconocieron al *Streptococcus* como agente causal de la sepsis puerperal. (1,2)

El cirujano Frederick Fehleisen reconoció que un colega, Alexander Ogston, definió el papel de los *Streptococcus* en las infecciones de heridas post-quirúrgicas. En 1932, Coburn estableció la relación entre el *Streptococcus* y la fiebre reumática.

El estudio de laboratorio de los *Streptococcus* fue posible por la introducción de medios de cultivo sólidos a finales del siglo XIX. A principios del siglo XX, Hugo Schottmuller demostró la reacción hemolítica producida por ciertos *Streptococcus* en agar sangre. Unos años después, J. H. Brown, trabajando en el Instituto Rockefeller, describió por primera vez las diferentes reacciones hemolíticas de los *Streptococcus*, a las que se denominó alfa, beta y gamma.

A principios de la década del 30, en 1933, Rebeca Lancefield identificó cinco grupos antigénicos característicos de estreptococos, a los que denominó A, B, C, D y E, sobre la base de las diferencias serológicas en los carbohidratos de la pared celular. Desde esa época, la investigación y estudios continuos han ampliado el número de grupos serológicos reconocidos a 18, clasificados de A - H y K - T. No obstante, en la mayor parte de los laboratorios de bacteriología de rutina, sólo se identifican grupos A, B y D, porque estos grupos son responsables de la mayoría de las infecciones humanas. (1)

2.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES

El género *Streptococcus* son cocos gram positivos, esféricos o en forma de lanceta, no producen catalasa, observados a menudo en parejas o cadenas de tamaño corto a moderado,

donde cada división ocurre a lo largo de un eje. De allí que su nombre, del griego *streptos*, significa que se doblan con facilidad, como una cadena. (3)

Cuando crecen en medios líquidos con suplementos de suero o sangre, forman con frecuencia cadenas largas, y muchas cepas producen cápsulas mucosas constituidas por ácido hialurónico. Sus necesidades nutricias son complejas, con considerable variabilidad entre las diversas especies.

Son anaerobios facultativos, algunas cepas necesitan CO₂ al inicio de su aislamiento, pero pueden perder estas necesidades en los subcultivos. (4)

2.3. CLASIFICACIÓN

Tradicionalmente la clasificación de los *Streptococcus* se ha basado en la reacción hemolítica de la cepa y en el grupo serológico. Las cepas que hemolizan por completo los eritrocitos alrededor de sus colonias se denominan beta-hemolíticas, las que producen hemólisis parcial son alfa-hemolíticas y las que no hemolizan en lo absoluto los eritrocitos se llaman gamma-hemolíticas. El grupo serológico está determinado por el tipo de polisacárido C (sustancia C) presente en la pared celular del microorganismo, denominado antígeno de Lancefield. Estos antígenos permiten la clasificación de los *Streptococcus* beta hemolíticos en grupo A, B, C, D, F, G y otros grupos aislados con menor frecuencia. Los microorganismos que pertenecen al grupo A tienen el mismo tipo de carbohidrato C, aquellos en el grupo B comparten el mismo carbohidrato C y así sucesivamente.

Lo mismo ocurre con el grupo B el cual contiene sólo la especie *S. agalactiae*. Los otros grupos serológicos incluyen un número variable de especies.

Sin embargo, se ha descubierto que especies de *Streptococcus* que no producen hemólisis pueden también poseer polisacárido C y que además cepas beta-hemolíticas de diferentes especies de estreptococos pueden compartir el mismo grupo antigénico. Por este motivo, y también por los estudios filogenéticos realizados en este grupo de microorganismos, los *Streptococcus* han experimentado varios cambios taxonómicos en las dos últimas décadas, y es así por ejemplo que los *Enterococcus* que habían sido considerados *Streptococcus* del grupo D, son ahora considerados un género aparte, y los *Streptococcus* del grupo C y G aislados de humanos están clasificados en una misma subespecie, *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis*.

A pesar de todos los cambios en taxonomía, la reacción hemolítica, el tamaño de la colonia y la presencia de antígenos de Lancefield, siguen siendo la base de la diferenciación de los *Streptococcus* en el laboratorio clínico. (1,5,6)

2.3.1. STREPTOCOCCUS BETA HEMOLÍTICOS

Las cepas de *Streptococcus* con antígenos de los grupos A, C o G son subdivididas de acuerdo al tamaño de la colonia. Las cepas que forman una colonia grande y que presentan el antígeno A, C o G son consideradas *Streptococcus* piogénicos "clásicos". Las cepas beta hemolíticas que también tienen los antígenos A, C o G pero que forman una colonia pequeña son consideradas cepas del grupo *anginosus* (previamente denominados *S. milleri*). Sin embargo, como veremos más adelante, a este grupo *anginosus* también pertenecen cepas de *Streptococcus* que no son beta hemolíticas.

2.3.2. STREPTOCOCCUS NO BETA HEMOLÍTICOS

Cuando se aísla una cepa de *Streptococcus* que presenta hemólisis alfa, es importante diferenciar las cepas de *Streptococcus pneumoniae* de los otros *Streptococcus* del grupo *viridans*. Si la cepa no presenta hemólisis y es aislada de sitios estériles, y debido a su asociación con cáncer gastrointestinal, se deben hacer pruebas que permitan la identificación de *Streptococcus bovis*. El aislamiento de *S. bovis* de un hemocultivo puede ser la primera indicación de que el paciente tiene un tumor oculto. Además, independiente del sitio de aislamiento, no se debe olvidar que cocáceas grampositivas, catalasa negativas, pueden pertenecer al género *Enterococcus*. (5)

2.3.3. STREPTOCOCCUS DEL GRUPO VIRIDANS

Como hemos comentado arriba, todas aquellas cepas de *Streptococcus* que no pueden ser clasificadas como *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *S. pneumoniae*, o *S. bovis* son clasificadas como *Streptococcus* del grupo *viridans*. Por este motivo no es sorprendente que este grupo esté compuesto por microorganismos que son muy diferentes en morfología, en reacciones hemolíticas y en participación en procesos infecciosos. A este grupo pertenecen varios subgrupos de *Streptococcus* y uno de estos subgrupos es el grupo *anginosus*.

La mayoría de los médicos clínicos asocia el término de *Streptococcus* del grupo *viridans* con "microbiota normal" o contaminantes, a menos que sean aislados en hemocultivos seriados en

un paciente con un cuadro compatible con endocarditis bacteriana subaguda o de pacientes hemato-oncológicos. En general este concepto es válido ya que los *Streptococcus* del grupo *viridans* son habitantes normales de la cavidad oral, del tracto gastrointestinal y del tracto genital femenino y pueden ser encontrados en la sangre en forma transitoria. Sin embargo, además de su conocido rol patogénico en endocarditis bacteriana los *Streptococcus* del grupo *viridans*, han asumido también un importante rol como causantes de infecciones en pacientes neutropénicos. (5)

2.3.3.1. STREPTOCOCCUS DEL GRUPO ANGINOSUS

Este grupo es considerado parte de *Streptococcus* grupo *viridans* pero, a diferencia de los otros miembros de este grupo, los cuales generalmente presentan una reacción hemolítica alfa, las especies dentro del grupo *anginosus* pueden presentar hemólisis beta, hemólisis alfa, o ser no hemolíticos. Este grupo ha sido también conocido como *Streptococcus* grupo *milleri*. A pesar de los esfuerzos de variados investigadores en obtener una clasificación que esté de acuerdo a los últimos hallazgos genéticos, este grupo de microorganismos sigue en constante cambio en cuanto a nomenclatura.

En la actualidad se reconocen tres especies en el grupo *anginosus*: *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* y *Streptococcus intermedius*. Estas especies forman colonias pequeñas y pueden tener antígenos de Lancefield grupos A, C, G o F o pueden ser no agrupables. El antígeno Lancefield del grupo F es encontrado con mayor frecuencia en estas especies. (5,6)

2.4 DESCRIPCIÓN DE STREPTOCOCCUS PYOGENES

2.4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

El *Streptococcus pyogenes* pertenece al género *Streptococcus* y se caracteriza por ser cocáceas gram positivas de 0,5 - 2 um de diámetro, anaerobios facultativos, crecen en pares o en cadenas en medio líquido, inmóviles, no formadores de esporas, muchas cepas producen cápsulas constituidas de ácido hialurónico, requieren medios nutricionalmente ricos y una baja tensión de oxígeno para crecer. Su energía la obtienen a través de metabolismo fermentativo, productor principalmente de lactato, pero no de gas. Produce además Leucino-aminopeptidasa (LAP) y pirrolidonil-arilamidasa (PYR). Son catalasa negativa (-). Generalmente atacan

glóbulos rojos provocando lisis total (beta hemólisis). El rango de la temperatura de crecimiento varía entre 25 – 45°C la temperatura óptima es 37°C. (2)

Desarrollan colonias blancas a grises de 1 a 2 mm de diámetro, rodeadas de zonas de lisis completas de los eritrocitos presentes en el medio de cultivo (hemólisis tipo beta), aunque es posible aislar cepas que no expresan la hemolisina en la superficie. Algunas cepas, las que producen en gran cantidad ácido hialurónico capsular, crecen con la apariencia de una gota de agua en la placa de agar, pero esto ocurre de forma excepcional. Por lo general, las cepas menos mucosas asumen un aspecto arrugado denominado mate, mientras que las colonias pequeñas y opacas que carecen de cápsula y proteína M detectable se denominan brillantes. (7)

La descripción de la especie es la siguiente:

- **Dominio:** Bacteria.
- **Phillum:** Firmicutes.
- **Clase:** Bacilli.
- **Orden:** Lactobacillales.
- **Familia:** Streptococcaceae.
- **Género:** Streptococcus.
- **Especie:** *S. pyogenes*. (6)

2.4.2 ESTRUCTURA ANTIGÉNICA

2.4.2.1. ANTÍGENO DE LA PARED CELULAR ESPECÍFICO DE GRUPO

Este carbohidrato se encuentra en la pared celular de muchos *Streptococcus* y constituye la base de los grupos serológicos.

La especificidad serológica de los carbohidratos específicos de grupo se determina mediante un aminoazúcar y se conoce con el nombre de sustancia C. Para los *Streptococcus* del grupo A (*Streptococcus pyogenes*), este azúcar es la ramnosa-N-acetilglucosamina.

2.4.2.2. PROTEÍNA M

Esta sustancia es un factor importante de virulencia y transfiere la inmunidad tipo específica para el *S. pyogenes*. La proteína M tiene la apariencia de prolongaciones semejantes a pelos de

la pared celular del *Streptococcus*. Cuando la proteína M está presente los *Streptococcus* son virulentos, y en ausencia de anticuerpos específicos tipo M pueden resistir la fagocitosis mediada por los polimorfonucleares. Los *S. pyogenes* carentes de proteína M no son virulentos. La inmunidad a la infección se vincula con la presencia de anticuerpos de tipo específico a la proteína M. Debido a que existen más de 80 tipos de proteína M, una persona puede sufrir infecciones repetidas con cepas de *S. pyogenes* de diferentes tipos M. (2,4)

2.4.2.3. CÁPSULA DE ACIDO HIALURÓNICO

Es un factor de virulencia del *Streptococcus*, tiene efecto biológico antifagocítico, protegiendo al microorganismo de la fagocitosis. (8)

2.4.2.4. ACIDO LIPOTEICOICO

Esta sustancia es la responsable de la adherencia del *Streptococcus* a las células epiteliales. (8)

2.4.2.5. SUSTANCIA T

Este antígeno no tiene interrelación con la virulencia de los *Streptococcus*. A diferencia de la proteína M, la sustancia T es ácido-lábil y termo-lábil. Se obtiene mediante la digestión proteolítica que destruye con rapidez a la proteína M. La sustancia T permite diferenciar ciertos tipos de *Streptococcus* por aglutinación con antisueros específicos en tanto que otros tipos comparten la misma sustancia T. (2)

2.4.2.6. NUCLEOPROTEÍNAS

La extracción de los *Streptococcus* con una base débil produce mezclas de proteínas y otras sustancias con escasa especificidad serológica denominadas sustancias P, tal vez constituida por la mayor parte del cuerpo de las células estreptocócicas. (2)

2.4.2.7. TOXINAS Y ENZIMAS

El *Streptococcus pyogenes* elabora más de 20 exotoxinas distintas, incluyendo las estreptolisinas O y S, que son hemolíticas; la toxina eritrogénica, que produce el exantema en la escarlatina; estreptoquinasa, que es fibrinolítica; hialuronidasa, factor de difusión, y difosforin-nucleotidasa, que es cardiotóxica. (4)

2.4.2.8. ESTREPTOQUINASA (FIBRINOLISINA)

Muchas cepas de *Streptococcus pyogenes* producen estreptoquinasa. Esta sustancia transforma el plasminógeno del plasma humano en plasmina, una enzima proteolítica que digiere la fibrina y otras proteínas. Este proceso de digestión puede interferirse mediante inhibidores inespecíficos del suero y con un anticuerpo específico, la antiestreptoquinasa. La estreptoquinasa puede administrarse por vía intravenosa para el tratamiento de embolia pulmonar y de trombosis de la arteria coronaria y de trombos venosos. (2)

2.4.2.9. ESTREPTODORNASA

La estreptodornasa o desoxirribonucleasa estreptocócica, despolimeriza el DNA. La actividad se puede cuantificar por la disminución de la viscosidad de las soluciones de DNA con viscosidad conocida. Los exudados purulentos deben su viscosidad principalmente a la desoxirribonucleoproteína. En el desbridamiento enzimático se emplean mezclas de estreptodornasa y estreptoquinasa. Son útiles para licuar exudados y retirar con mayor facilidad pus y tejido necrosado; así los antimicrobianos tienen mejor acceso y las superficies infectadas se recuperan con mayor rapidez. Después de las infecciones por *Streptococcus* se desarrolla un anticuerpo DNasa (límite normal=100 unidades), en especial después de las infecciones de la piel. (9).

2.4.2.10. HIALURONIDASA

La hialuronidasa desdobla el ácido hialurónico, un componente importante de la sustancia fundamental del tejido conectivo. Por tanto, la hialuronidasa ayuda a la propagación de los microorganismos infectantes (factor de propagación). Las hialuronidasas son antigénicas y específicas de cada bacteria o fuente tisular. Después de la infección con microorganismos productores de hialuronidasa aparecen en el suero anticuerpos específicos. (2)

2.4.2.11. EXOTOXINAS PIRÓGENAS (TOXINA ERITRÓGENA)

El *Streptococcus pyogenes* elabora exotoxinas pirógenas. Existen tres exotoxinas pirógenas estreptocócicas: A, B y C antigénicamente distintas. La exotoxina A es la más estudiada. La producen los *Streptococcus* Grupo A que portan un fago lisogénico y es un superantígeno. Las exotoxinas pirógenas estreptocócicas se han vinculado con el síndrome de shock tóxico estreptocócico y es la responsable de la erupción de la escarlatina. La mayoría de las cepas de

Streptococcus pyogenes aisladas de los pacientes con síndrome de shock tóxico estreptocócico producen exotoxina A pirógena estreptocócica o poseen el gen *speA* que la codifica; por el contrario, solo aproximadamente el 15% de los *Streptococcus pyogenes* aislados de otros pacientes poseen dicho gen. La exotoxina pirógena estreptocócica C también puede contribuir al síndrome, en tanto que la función de la exotoxina pirógena estreptocócica B no es clara. Los *Streptococcus pyogenes* vinculados con el síndrome de shock tóxico son principalmente de los tipos 1 y 3 de proteína M. (2,8)

2.4.2.12. DIFOSFOPIRIDINA NUCLEOTIDASA

Algunos *Streptococcus* producen esta enzima en el ambiente. Esta sustancia puede vincularse con la capacidad de los organismos para matar los leucocitos. Ciertas cepas producen proteinasa y amilasa. (2)

2.4.2.13. HEMOLISINAS

Muchos *Streptococcus* pueden causar hemólisis de grado variable de los eritrocitos in vitro. La destrucción completa de los eritrocitos con liberación de hemoglobina se denomina hemólisis beta. La lisis incompleta de los eritrocitos con formación de pigmento verde se denomina hemólisis alfa.

El *Streptococcus pyogenes* elabora dos hemolisinas o estreptolisinas: La estreptolisina O es una proteína hemolíticamente activa en estado reducido, pero en presencia de oxígeno se inactiva con prontitud (antigénica pero oxígeno – lábil). La estreptolisina O se une al colesterol de la membrana eritrocitaria y de este modo produce grandes agujeros en la célula, llevándola a la lisis completa. Aunque la estreptolisina O se observa principalmente en los *Streptococcus* del grupo A, también puede encontrarse en menor cantidad en el grupo G y en algunos *Streptococcus* del grupo C. Es así, que la estreptolisina O causa parte de la hemólisis observada cuando el crecimiento ocurre en cortes profundos dentro del medio en placas de agar sangre. Este antígeno se combina con la antiestreptolisina O, un anticuerpo que aparece en humanos luego de la infección con cualquier estreptococo que produzca estreptolisina O. Este anticuerpo impide la hemólisis producida por la estreptolisina O.

La estreptolisina S, produce una hemólisis de distinto grado según las especies. Debido a que no es antigénica, la estreptolisina S no estimula la respuesta inmunológica de igual manera a la estreptolisina O.

Tiene afinidad por los fosfolípidos de la membrana de los eritrocitos, lo que produce un libre pasaje de iones. La hemoglobina no pasa a través de la membrana celular, pero con el cambio en la presión osmótica, se produce la lisis con la liberación del contenido celular. Es así, que la estreptolisina S es el agente causante de las zonas hemolíticas alrededor de las colonias de *Streptococcus* que crecen sobre la superficie de placas agar sangre. Se elabora en presencia de suero y puede inhibirse mediante un inhibidor específico casi siempre presente en el suero de los humanos y animales. Es independiente de experiencias anteriores con *Streptococcus*. La mayor parte de los *Streptococcus* que contienen el antígeno del grupo A son *Streptococcus pyogenes* y son beta hemolíticos. Es el principal patógeno humano vinculado con invasión local o sistémica y con trastornos inmunitarios después de infección con *Streptococcus*. El *Streptococcus pyogenes* produce grandes zonas (1 cm. de diámetro) de hemólisis beta alrededor de las colonias mayores de 0.5 mm de diámetro. (1,2)

2.4.2.14. DNasa

Esta enzima puede ser de tipo A, B, C y D. Las cuatro son antigénicamente distintas. Participan en la degradación del ácido desoxirribonucleico. (8)

2.5. INFECCIONES CAUSADAS POR *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

2.5.1. EPIDEMIOLOGÍA

Los *Streptococcus* grupo A colonizan normalmente la orofaringe de los niños sanos y de los adultos jóvenes. Aunque se considera que la incidencia del estado de portador es del 15 al 20%, estos datos son equívocos. Se necesitan técnicas de cultivo muy selectivas para detectar un pequeño número de microorganismos en las secreciones orofaríngeas. Además, se había asumido que la colonización con *Streptococcus* del grupo A era sinónimo de la colonización con *Streptococcus pyogenes*. Sin embargo ahora se conoce que *Streptococcus anginosus* puede tener el antígeno específico de grupo A y estar presente en la orofaringe. No se cree que esta especie produzca faringitis. La colonización con *S. pyogenes* es transitoria, regulada tanto por la capacidad de la persona para desarrollar una inmunidad específica frente a la proteína M de la cepa colonizadora, como a la presencia de microorganismos competitivos en la orofaringe. Los pacientes no tratados producen anticuerpos frente a la proteína M bacteriana específica, lo que puede dar como resultado una inmunidad contra esa cepa M específica, que dure toda la vida; sin embargo, en los pacientes tratados, esta respuesta de anticuerpos está disminuida. Las

bacterias como los *Streptococcus* alfa-hemolíticos y no hemolíticos son capaces de producir unas sustancias de tipo anticuerpo conocidas como bacteriocinas, que suprimen el crecimiento de los *Streptococcus* del grupo A. En general la enfermedad por *S. pyogenes* está producida por cepas de adquisición recientes que causan una infección de la faringe o de la piel antes de que se produzcan anticuerpos específicos o de que sean capaces de proliferar los microorganismos competitivos. La faringitis producida por *S. pyogenes* es una enfermedad fundamentalmente de niños entre 5 y 15 años, aunque los lactantes y los adultos también son susceptibles. (10)

El patógeno se transmite de persona a persona a través de gotitas respiratorias, constituyendo un motivo de consulta habitual en servicios de urgencia y consultas médicas. La etiología de la faringoamigdalitis puede ser viral o bacteriana, siendo aproximadamente el 15 a 30 % en niños y adolescentes, en adultos del 5 a 10 % de origen bacteriano, en las cuales el causante principal en la mayoría de los casos es el *Streptococcus pyogenes*. (8,10,11,12).

El hacinamiento, como en el caso de las aulas y las guarderías, aumenta las oportunidades que tiene el microorganismo de diseminarse, fundamentalmente en los meses de invierno. Las infecciones de los tejidos blandos (por ejemplo, pioderma, erisipela, celulitis, fascitis) se ven producidas por una colonización inicial de la piel con *Streptococcus pyogenes*, después de la cual los microorganismos invaden los tejidos superficiales o profundos a través de una solución de continuidad en la piel. (10). El *Streptococcus pyogenes* puede causar importantes secuelas como la Fiebre Reumática, que es la primera causa primordial de cardiopatía en pacientes de 5 a 30 años.

Los cambios en la epidemiología de las infecciones y secuelas producidas por el *Streptococcus pyogenes* se han relacionado estrechamente con la disponibilidad de antibióticos y la mejoría en el acceso a la atención médica para precisar con oportunidad el diagnóstico de las infecciones estreptocócicas. (13)

Aun cuando la penicilina es el antibiótico de elección para el tratamiento de las infecciones por *S. pyogenes*, la eritromicina o alguno de los nuevos macrólidos es la elección de segunda línea y de preferencia en pacientes con hipersensibilidad a la penicilina. Sin embargo, en los últimos años, en muchos países se ha incrementado el uso de eritromicina y aún más el de los nuevos macrólidos, promocionados para el tratamiento empírico de las infecciones

respiratorias como la otitis media, la faringoamigdalitis, la sinusitis y la neumonía. En consecuencia, ha habido un aumento alarmante en la resistencia del *Streptococcus pyogenes* a los macrólidos. (14)

2.5.2. PATOGENIA

El *Streptococcus pyogenes* es un coco Gram (+) que puede colonizar las vías respiratorias superiores y en la superficie cutánea en pacientes sanos. Frecuentemente produce enfermedades como faringoamigdalitis e infecciones de piel, pero puede llegar a causar una amplia variedad de infecciones invasoras con alta mortalidad, debido a factores de virulencia del patógeno como constituyentes somáticos, enzimas y toxinas. Las infecciones invasoras por este microorganismo se definen como aquellas en las que se logra obtener el aislamiento del patógeno desde un sitio habitualmente estéril del organismo, y corresponden a Síndrome de Shock Tóxico (SST), Fasceítis Necrotizante, bacteremias e infecciones focales como celulitis, neumonía, empiema, meningitis, artritis y osteomielitis.

En las últimas dos décadas se ha observado un aumento de las infecciones invasoras por este patógeno. Esta mayor agresividad se ha asociado frecuentemente a la emergencia de cepas más virulentas relacionada a los serotipos M1 y M3 con capacidad de alterar la función fagocítica y a la producción de exotoxinas pirogénicas, que pueden actuar como superantígenos. En adultos se ha observado una mortalidad global por infecciones invasoras de un 10-80% a pesar de tratamiento agresivo. Estas cifras de mortalidad corresponden en más de un 50% a Síndrome de Shock Tóxico y a Fasceítis Necrotizante en un 10%-20%. La mayoría de los estudios en población pediátrica demuestran que las infecciones invasoras severas son menos frecuentes y de menor mortalidad. (15).

Posterior a la inhalación de *Streptococcus pyogenes*, este se adhiere a las células epiteliales respiratorias por sus fibrillas o pili de superficie y por el ácido lipoteicoico de la pared celular. Las fibrillas contienen epítopes para proteínas M específicas, que junto con la hialuronidasa resisten la fagocitosis. Las enzimas extracelulares facilitan la expansión de la infección al interferir con la trombosis local (estreptolisina), la formación de pus (ADNasa) y promoviendo la digestión del tejido conectivo.

Además de los diferentes procesos supurativos puede provocar cuadros post infecciosos de base inmune especialmente la fiebre reumática y la glomerulonefritis postestreptocócica. (16)

Las cepas de *Streptococcus pyogenes* encontradas en faringe y piel son diferentes. *In Vitro* se han identificado dos grupos antigénicos, Clase I y Clase II. Las cepas Clase II se unen a la fibronectina, produciendo un factor de opacidad del suero (SOF) y se asocian con glomerulonefritis post-estreptocócica y las cepas Clase I son SOF negativas y se asocian con Fiebre reumática aguda.

Según las características del genoma de los *Streptococcus pyogenes* se pueden clasificar en 5 grupos: A, B y C asociados con infecciones de faringe y fiebre reumática aguda, D con infecciones de piel y grupo E con infecciones en otro sitio.

Sin embargo, estas teorías aún se encuentran en discusión por algunos autores debido a la escasez de evidencias e investigaciones respecto a esta patología. (17)

2.5.3. Pioderma

Es una infección localizada y purulenta de la piel que afecta fundamentalmente las zonas expuestas (cara, brazos y piernas). La infección comienza cuando la piel se coloniza por *S. Pyogenes* después de un contacto directo con un individuo o con un fómite infectado. Posteriormente el microorganismo se introduce en los tejidos subcutáneos a través de una solución de continuidad de la piel (arañazo, picadura de insecto). Se forman vesículas que después se transforman en pústulas (vesículas llenas de pus), para posteriormente romperse y formar costras. Las linfadenopatías regionales pueden estar sistémicas (fiebre, sepsis, afectación de otros órganos). Es típica la diseminación secundaria de la infección por rascado.

El pioderma se observa fundamentalmente en niños pequeños (de 2 a 5 años) con malas condiciones de higiene personal, y ocurre casi siempre durante los meses cálidos y húmedos del verano. (9,16)

2.5.4. Celulitis

La celulitis afecta de forma característica la piel y los tejidos subcutáneos más profundos, y no está clara la distribución entre la piel infectada y la piel no infectada. Al igual que en la erisipela, se observa una infección local y síntomas sistémicos. Es necesaria la identificación precisa del microorganismo implicado, ya que muchos microorganismos diferentes pueden producir celulitis. (9)

2.5.5. ERISIPELA

La erisipela es una forma de celulitis superficial causada por *Streptococcus pyogenes*. Es una infección aguda de la piel que se manifiesta por la aparición de una abrupta fiebre elevada. Los pacientes presentan dolor local e inflamación (eritema, calor), aumento de las adenopatías, y signos sistémicos (escalofríos, fiebre, leucocitosis). La piel afectada está típicamente sobre elevada y se distingue claramente de la piel no afectada. Se observa una placa dolorosa roja, caliente, tensa, brillante, bien limitada por un rodete que traduce el carácter superficial de la infección. Las lesiones cutáneas presentan un aspecto eritematoso indurado, que adopta la morfología de la piel de naranja, extendiéndose por la periferia con un margen ligeramente levantado en el cual pueden observarse ocasionalmente vesículas. La erisipela ocurre con más frecuencia en los niños pequeños o en los ancianos. La localización característica es la afectación del dorso de nariz y mejillas donde adopta el aspecto en alas de mariposa sin embargo, en la actualidad el porcentaje más alto (80%) de casos se localiza en las extremidades inferiores. (16)

2.5.6. FASCEITIS NECROTIZANTE

Es una infección que ocurre en la zona profunda del tejido subcutáneo, se caracteriza por una extensa destrucción de la fascia que cubre los músculos y de la grasa. El microorganismo (conocido en medios de comunicación como “*bacterias comedoras de carne*”) se introduce en el tejido a través de una solución de continuidad de la piel (por ej. un pequeño corte o traumatismo, infección viral con vesículas, quemadura, intervención quirúrgica, etc.). Inicialmente hay evidencia de celulitis, después de la cual se forman ampollas y aparecen la gangrena, la toxicidad sistémica, el fallo multiorgánico y la muerte (la mortalidad es superior al 50%). Al contrario de lo que sucede en la celulitis, que se puede tratar sólo con antibióticos, la fasciitis debe tratarse también de forma agresiva mediante la extirpación quirúrgica del tejido necrótico. (9)

2.5.7. SÍNDROME DEL SHOCK TÓXICO ESTREPTOCÓCICO

Aunque la incidencia de enfermedad grave por *S. pyogenes* disminuyó de manera muy eficaz después de la aparición de los antibióticos, esta tendencia cambió de forma espectacular a finales de los años 80, cuando se describieron infecciones caracterizadas por toxicidad multisistémica. La mayoría de los pacientes presentaban inicialmente inflamación de los

tejidos blandos en el lugar de la infección y dolor, junto con síntomas inespecíficos como fiebre, escalofríos, malestar general, náuseas, vómitos y diarrea. El dolor se intensifica conforme la enfermedad progresa hasta el shock y el fallo multiorgánico (por ej, riñón, pulmones, hígado y corazón). Sin embargo, los pacientes con enfermedad estreptocócica presentan bacteriemia, y la mayoría tienen fascitis necrotizante.

Aunque individuos de todas las edades son susceptibles de padecer el síndrome del shock tóxico estreptocócico, los pacientes con ciertas patologías tienen un riesgo más elevado, como aquellos con infección por virus VIH, cáncer, diabetes, enfermedad pulmonar o cardíaco, infección por virus de la varicela zoster, así como los adictos a drogas por vía parenteral y los alcohólicos. Las cepas de *S. pyogenes* responsables de este síndrome son diferentes de las cepas que producen faringitis. (9)

2.5.8. IMPÉTIGO

Infección cutánea inicialmente vesicular, que evoluciona hacia una costra, causada generalmente por *Streptococcus pyogenes*, con frecuencia en el impétigo contagioso también puede aislarse *Staphylococcus* en combinación con el *S. pyogenes* o de forma aislada. Es más frecuente en la infancia y más rara en el adulto, donde hay que buscar una dermatosis subyacente (a menudo parasitaria). Es favorecido por la falta de higiene. Tiene un elevado índice de auto y heterocontagio. No deja inmunidad por lo que frecuentemente recidiva. Clásicamente se manifiesta por vesículas aglomeradas, que rápidamente se rompen dejando lugar a costras espesas y rugosas. La forma vesiculosa suele ser causada por *Streptococcus* y la ampollosa por *Staphylococcus*. (16)

2.5.9. ECTIMA

Lesión semejante al impétigo, se inicia de la misma manera, pero la lesión se extiende de forma más profunda para producir una úlcera superficial. Las lesiones suelen localizarse en las extremidades inferiores de los niños o ancianos tras traumatismos superficiales. (16)

2.6. INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS: FARINGOAMIGDALITIS

2.6.1. CONCEPTO DE INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA (IRA)

Una infección respiratoria aguda o IRA, es una infección del sistema respiratorio, que puede ser causada por una bacteria o virus y que en ausencia de cuidados puede complicarse a una

neumonía, bronquitis, asma, etc. que impiden una buena respiración. (18).

Las Infecciones Respiratorias Agudas se clasifican en dos tipos:

- **En las vías aéreas altas (IRAs altas):** oído, faringe, amígdalas.
- **En el tracto respiratorio inferior (IRAs bajas):** pulmones.

2.6.2. MICROBIOTA NORMAL DE LA FARINGE Y AMÍGDALAS

El género *Streptococcus* está siempre presente en la nasofaringe, por eso es de enorme importancia el saber diferenciar las especies que son patógenas de aquellas que no lo son.

En este caso, la coloración de los frotis extendidos poco nos ayudará, en cambio es muy orientativa la hemólisis que producen los *Streptococcus* sobre agar sangre de carnero al 5%.

***Streptococcus* beta-hemolíticos:** son los más patógenos de todos, sobre todo el perteneciente al grupo A de Lancefield (*Streptococcus pyogenes*), que es el agente etiológico de la faringoamigdalitis, escarlatina, erisipela, fiebre reumática, amígdalas pultáceas, etc.

***Streptococcus* alfa hemolíticos:** cabe destacar a los *Streptococcus* grupo *viridans* y *Streptococcus pneumoniae*. El primero es uno de los microorganismos saprófitos más frecuentes en garganta, y prácticamente nunca se da valor a su aislamiento; el segundo se encuentra en pequeña proporción en un elevado porcentaje de faringes normales, y solo un claro predominio de su presencia, acompañado de síntomas clínicos y radiológicos, permitirá darle valor.

***Streptococcus* gamma hemolíticos:** generalmente son saprófitos. A veces son capaces de producir alfa o beta-hemólisis. (19)

2.7. CONCEPTO DE FARINGOAMIGDALITIS

2.7.1. FARINGOAMIGDALITIS AGUDA

La faringoamigdalitis es una inflamación aguda de la faringe. Esta inflamación de la faringe puede afectar también a las amígdalas palatinas y se denomina faringoamigdalitis o faringitis circunscrita. La afección de las amígdalas se conoce vulgarmente como anginas. Las amígdalas, son un reservorio de linfocitos B y constituyen un mecanismo de defensa. Este órgano va creciendo a medida que el niño entra en contacto con agentes infecciosos y se activan células inmunitarias. Alcanza el tamaño máximo entre los 3 y 6 años de edad y a partir

de los 7-8 años se va reduciendo. En la pubertad, las amígdalas son casi inactivas. (18,20)

2.7.2. FARINGOAMIGDALITIS CRÓNICA

La faringoamigdalitis crónica es la aparición recurrente de cuadros inflamatorios en faringe y/o amígdalas. Se presenta de forma progresiva, con una evolución larga y no remiten fácilmente. Se presenta dolor de garganta aproximadamente una semana al mes, siendo cualquier estímulo causa de desencadenar la sintomatología característica.

Se puede presentar con amígdalas voluminosas, hipertróficas o con amígdalas pequeñas, atróficas. Ambos tipos de infección pueden existir sin dolor. (21)

2.7.3. CAUSAS DE FARINGOAMIGDALITIS

La faringoamigdalitis puede originarse por diversas causas, entre ellas, cabe destacar el consumo de sustancias irritantes como el tabaco o el alcohol, que alteran las células de la mucosa; la temperatura ambiental baja, que provoca un enfriamiento del aire inspirado (éste disminuye el movimiento ciliar de la mucosa nasal y altera la formación de moco, provocando una menor filtración de posibles agentes infecciosos), o simplemente por infección de microorganismos, que superan los sistemas de defensa.

Según la causa de la inflamación, se diferencia la faringitis infecciosa (debida a virus y a bacterias) y la faringitis no infecciosa (producida por alergias, por sustancias irritantes, por sequedad del ambiente, por traumatismos, etc.). (20)

La faringoamigdalitis bacteriana aguda es causada por *Streptococcus Pyogenes* (15 – 30% niños, 5 – 10% adultos), *Haemophilus influenza*, *Corynebacterium diptheriae*, *Corynebacterium haemoliticum*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. Viral (50 – 80%): virus de *Epstein Barr*, *Influenza*, *Adenovirus* (niños), *Rinovirus*, virus *Coxsackie*, virus de la *Parainfluenza*, etc. (20)

Cuando es causada por *Streptococcus pyogenes* casi siempre se observan placas puntiformes, seguido de exudado purulento en etapa avanzada y edema. Aproximadamente, el 15-20% de las amigdalitis purulentas son por *Streptococcus pyogenes*. (22)

Como agentes causales de las faringoamigdalitis crónicas se observan entre los más importantes bacterias aeróbicas y facultativas, de las cuales predominan cocos gram-positivos como ser *Streptococcus* grupo *Viridans* 41%; *Staphylococcus aureus* 24%; *Neisseria*, etc.

A pesar de tratarse de bacterias que normalmente se encuentran en un pequeño número colonizando la faringe, su aislamiento repetido y en número elevado sugiere que se traten del agente causal.

Los *Staphylococcus aureus* producen varias proteínas extracelulares que son importantes para la patogénesis entre las que incluyen leucocidinas, hemolisinas y coagulasa. La coagulasa inicia la formación de coágulos de sangre que pueden proteger a las bacterias frente a la fagocitosis. Las leucocidinas son citotoxinas que matan a los leucocitos y las hemolisinas son citotoxinas que lisan los glóbulos rojos de la sangre *In Vitro* y que además son tóxicas para los leucocitos. (23)

2.7.4. SIGNOS Y SÍNTOMAS

Las faringitis causadas por virus tienen una incidencia estacional y se instauran de forma gradual. El período de incubación oscila entre 1 - 3 días y afectan a cualquier edad. Lo primero que aparece es sensación de fatiga y escalofríos, seguido de sequedad de garganta con dolor faríngeo que aunque poco intenso dificulta la deglución. Puede aparecer fiebre, aunque nunca supera los 38 °C. Otros síntomas, no siempre presentes, son los típicos del catarro (estornudos, tos y obstrucción nasal, con presencia de moco y abundante secreción), de la rinitis aguda (rinorrea) y la presencia de aftas en boca y faringe. (21)

Si la faringoamigdalitis es de origen bacteriano los síntomas más frecuentes son:

- Dolor de garganta, sobre todo al deglutir.
- Dificultad para hablar, la voz sale como gangosa.
- Sensación de inflamación en el cuello y garganta.
- Malestar general.
- Fiebre de entre 38.5°C y 39.5°C.
- Inflamación de los ganglios linfáticos del cuello.
- Náuseas y vómitos.
- Dolor de cabeza y en ocasiones de abdomen.
- En ocasiones la infección también afecta al oído, ocasionando una otitis media.
- Enrojecimiento de la parte posterior de la boca y en la faringe se puede apreciar también con una cubierta blanca o por pus.

Si se realiza un análisis de sangre, se puede apreciar la presencia de alta cantidad de leucocitos en la sangre, sobre todo cuando la faringitis es bacteriana. (24)

2.7.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe realizar un diagnóstico diferencial con los siguientes microorganismos:

La angina fusoespirilar de Vincent es una infección pseudomembranosa y ulcerativa de la boca, encías o faringe. Está causada por una espiroqueta gramnegativa (*Borrelia vincentii*) y un bacilo gramnegativo anaerobio, recto o ligeramente curvo, de puntas agudas (*Fusobacterium nucleatum*) en asociación con otros microorganismos de la cavidad oral (saprófitos).

Se realiza la identificación estructural por medio de la coloración de gram, observándose las formas descritas (espiroquetas de cinco a siete espiras abiertas y fusobacterias en forma de cigarro, acompañadas de numerosas células de pus y de descamación). En infecciones agudas predominan las espiroquetas y en las crónicas las fusobacterias.

Al ser microorganismos que se encuentran en la boca y encías normales, es conveniente relacionar su presencia con el proceso clínico (inflamación de la boca).

También se debe descartar la presencia de difteria (del griego membrana), que es una enfermedad infecciosa aguda epidémica, debida a la exotoxina producida por una cepa toxigénica de *Corynebacterium diphtheriae* (bacilo de Klebs-Löffler). Se caracteriza por la aparición de falsas membranas (pseudomembranas) firmemente adheridas, de exudado fibrinoso, que se forman principalmente en las superficies mucosas de las vías respiratorias afectando usualmente a las amígdalas, garganta, nariz, etc. (19,25)

Afecta principalmente a los niños y su recuperación en casos graves es lenta. Aunque la difteria resulta poco frecuente en países con programas de vacunación masiva, todavía se han presentado brotes epidémicos. (26)

2.8. COMPLICACIONES CAUSADAS POR *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Las complicaciones pueden ser de dos tipos: supurativas y no supurativas.

- **Entre las supurativas:** adenitis cervical, otitis media aguda, absceso retrofaríngeo, absceso periamigdalino, escarlatina, sepsis, infección metastásica, síndrome de shock

tóxico, fasciitis necrotizante.

- **Dentro de las no supurativas:** fiebre reumática (no se produce por impétigo) y glomerulonefritis.

2.8.1. COMPLICACIONES SUPURATIVAS: ESCARLATINA

Es una complicación de la faringitis estreptocócica que ocurre cuando la cepa infecciosa adquiere un fago que le permite producir una exotoxina pirógena. A los 1 o 2 días del inicio de los síntomas clínicos de faringitis, aparece un exantema eritematoso difuso, inicialmente en la parte superior del tórax para luego extenderse a las extremidades. Generalmente respeta la zona perioral (palidez peribucal), aparece un triángulo blanco entre la nariz y el labio superior al abrir la boca, así como palidez de las palmas y las plantas. La lengua está inicialmente cubierta con un exudado blando amarillento, posteriormente se descama, y aparece debajo una superficie roja y pelada (lengua aframbuesada). El exantema, que se blanquea a la presión, se observa mejor en el abdomen y en los pliegues cutáneos (líneas de Pastia). El exantema se aparece en los 5 a 7 días siguientes y aparece una descamación.

Desde la aparición del tratamiento antimicrobiano son raras las complicaciones supurativas de la faringitis estreptocócica. Sin embargo, se ven abscesos en la región periamigdalina y retrofaríngea, así como diseminación de las infecciones al cerebro, el corazón, los huesos y las articulaciones. (9,22)

2.9. COMPLICACIONES ESTREPTOCOCICAS NO SUPURATIVAS

2.9.1. GLOMERULONEFRITIS AGUDA

Es una complicación no supurativa de la enfermedad estreptocócica cutánea, causada por cepas nefritogénicas específicas de los *Streptococcus pyogenes*, diferentes a las cepas faríngeas. La incidencia de ésta es desconocida, ya que existen muchos casos asintomáticos. La Glomerulonefritis postestreptocócica (GMNPS) se desarrolla 10-15 días después de la infección aguda con hallazgos clínicos de una glomerulonefritis aguda, con hematuria macroscópica, oliguria, insuficiencia renal, edema e hipertensión. Afecta predominantemente a niños de entre 2 y 10 años. El mecanismo de producción no está bien establecido, existiendo datos que sugieren el depósito de inmunocomplejos o el depósito a nivel glomerular de antígenos estreptocócicos (endostreptosina, proteínas nefríticas, etc) con la siguiente

producción de anticuerpos que se unirían a los antígenos depositados a nivel glomerular. El hallazgo analítico más característico de las infecciones estreptocócicas de vías respiratorias es la presencia de anticuerpos antiestreptolisina O (ASTO), en cambio, tras una infección cutánea los ASTO suelen estar normales mientras que existe una elevación de los títulos de anti-DNAasa B y antihialuronidasa. Al menos el 90% de los pacientes con GMNPS tienen niveles elevados de anti-DNAasa, sugiriendo que la fuente de la cepa nefrítica se localice en un pioderma. La GMNPS suele tener un curso benigno con resolución espontánea y relativamente rápida de los síntomas. (16)

Los pacientes jóvenes generalmente tienen una recuperación sin complicaciones, pero en los adultos no está claro el pronóstico a largo plazo. En éstos se han observado pérdidas de la función renal progresiva e irreversible. (9)

2.9.2. FIEBRE REUMÁTICA AGUDA

Una de las complicaciones más frecuente de la infección por *Streptococcus pyogenes* es la fiebre reumática, a pesar de que la enfermedad aguda es causa considerable de morbilidad y mortalidad, los mayores problemas de salud pública se derivan de efectos a largo plazo, dañando las válvulas cardíacas, es decir, produciendo una cardiopatía reumática. (17)

Es una complicación no supurativa de la enfermedad de *S. Pyogenes* que aparece entre 1 y 5 semanas luego de haber causado faringoamigdalitis y escarlatina. Se caracteriza por alteraciones inflamatorias que afectan el corazón, las articulaciones, los vasos sanguíneos y los tejidos subcutáneos. La afección del corazón se manifiesta como una pancarditis (endocarditis, pericarditis, miocarditis) y se asocia con frecuencia a nódulos subcutáneos. Puede producir una lesión crónica y progresiva de las válvulas cardíacas. Las manifestaciones articulares pueden ir desde artralgiyas hasta una artritis franca, con afectación de muchas articulaciones con un patrón migratorio (es decir, la afectación de una articulación a otra).

La enfermedad está producida por tipos M específicos (por ej. tipos 1, 3, 5, 7, y 18). La fiebre reumática se asocia con la faringitis estreptocócica y con la escarlatina, pero no con las infecciones cutáneas estreptocócicas. Es más frecuente en escolares de corta edad, entre 5 y 15 años, sin predilección por el sexo, y ocurre fundamentalmente durante el otoño y el invierno. Aunque esta enfermedad sucede con más frecuencia en pacientes con faringitis estreptocócica grave, hasta un tercio de los pacientes tienen una infección leve o asintomática. La fiebre

reumática puede requerir profilaxis antibiótica. El riesgo de recidiva disminuye con el tiempo. (9)

La incidencia de fiebre reumática aguda en países en desarrollo como el nuestro, es mayor que 50 por 100.000 niños. La fiebre reumática aguda es una enfermedad rara en los más jóvenes, sólo el 5 % de los primeros episodios surgen en niños menores de 5 años de edad y la enfermedad es casi desconocida en los menores de 2 años. Los primeros episodios de fiebre reumática aguda son comunes justo antes de la adolescencia y son raros en personas mayores de 45 años.

La cardiopatía reumática resulta del daño acumulativo de episodios recurrentes de fiebre reumática aguda, aunque en ocasiones los ataques iniciales pueden llevar directamente a producir la cardiopatía. La prevalencia de cardiopatía reumática aumenta con la edad, con picos en los adultos entre 25 y 34 años de edad, reflejando la presencia de fiebre reumática aguda en anteriores décadas.

Algunas cepas de *Streptococcus pyogenes* son más susceptibles de causar fiebre reumática aguda que otras, tradicionalmente las cepas pertenecientes al serotipo M.

Estudios realizados durante la primera mitad del siglo XX establecen que la infección faríngea por *Streptococcus pyogenes* causa fiebre reumática aguda, lo cual es apoyado por una fuerte evidencia epidemiológica y de laboratorio. Así mismo, las cepas de infecciones de piel y brotes de impétigo causan glomerulonefritis, pero no fiebre reumática aguda. Sin embargo, se cree que, en regiones tropicales, con alta prevalencia las infecciones de la piel por *Streptococcus pyogenes* puede causar fiebre reumática aguda, ya sea directamente o por infección posterior de garganta.

Los pacientes con una historia de fiebre reumática aguda tienen un alto riesgo de nuevos episodios en relación al resto de la población. Las recidivas son la mayor causa de lesión cardíaca. (17,27,28)

2.9.2.1 EL SISTEMA INMUNE Y LA FIEBRE REUMÁTICA AGUDA

La respuesta inmune anormal es la causa de que se desencadene FRA, la cual además de atacar al *Streptococcus pyogenes*, ataca a las propias células del organismo, por mimetismo molecular entre epítopes del *Streptococcus pyogenes* y tejidos humanos específicos. Las

similitudes estructurales e inmunológicas entre proteína M estreptocócica y la miosina (ambas tienen moléculas alfa-helicoidales enrolladas) parece ser esencial para el desarrollo de carditis. Las células CD4 o T de pacientes con cardiopatía reumática proliferan en respuesta a la proteína M estreptocócica y antígenos de tejido cardíaco. Las células cardíacas normales pueden dar lugar a la sensibilización de células T y hospedar miosina cardíaca propia, que es generalmente intracelular, y por tanto, un secuestro de la respuesta inmune. Estas células T podrían dar una reacción cruzada tras la exposición posterior a epítopes de la proteína M estreptocócica. Esta respuesta inmunológica puede ser incrementada por las concentraciones de citoquinas, dando lugar a la idea de que los superantígenos estreptocócicos ayudan a conducir el proceso.

Sin embargo, las enfermedades valvulares, como la miocarditis aguda, causa más morbi – mortalidad que FRA. La miosina no está presente en válvulas cardíacas, o sea que el daño inicial a la válvula podría ser producido por la presencia de laminina, otra proteína alfa – helicoidal – enrollada presente en la membrana basal valvular y en endotelio, y que es reconocida por las células T con FRA.

El posterior daño causado en las válvulas es por infiltración de células T y macrófagos.

No existe un examen diagnóstico definitivo que permita diagnosticar esta patología, por lo tanto, el diagnóstico se basa en un examen físico minucioso realizado por el médico, utilizando una herramienta diagnóstica conocida como “Los criterios de Jones” para evaluar la presencia de la fiebre reumática aguda.

Entre los criterios mayores se incluyen:

- **Carditis:** Inflamación del corazón, puede producir alteración del pulso durante el reposo o el sueño.
- **Poliartritis:** inflamación de más de una articulación de tipo migratorio, es decir, que puede saltar de una articulación a otra, las más frecuentes son: rodillas, tobillos, hombros, codos.
- **Corea, del griego “danza”:** movimientos bruscos y anormales, que suelen comprometer al rostro y las manos, debidos a una inflamación de una zona del cerebro. Si son leves pueden confundirse con “tics” nerviosos. Son movimientos involuntarios y sin sentido que pueden producir dificultad al escribir, vestirse o asearse, incluso puede interferir en la

alimentación y la marcha. Aparece entre 1 a 6 meses después de la infección.

- **Nódulos subcutáneos:** pequeñas protuberancias debajo de la piel, generalmente en zonas óseas.
- **Erupción:** erupción roja, irregular, en el tronco.

Entre los criterios menores se incluyen:

- **Fiebre:** Aumento temporal en la temperatura del cuerpo en respuesta a alguna enfermedad o padecimiento.
- **Artralgia:** Dolor en una o más articulaciones.
- **Carditis reumática previa:** Inflamación del corazón.
- **Cambios en el patrón del electrocardiograma:**
- **Velocidad de sedimentación o proteína C reactiva:** Anormales (pruebas de laboratorio sobre muestras de sangre)
- **Malestar general:** Cansancio, palidez, pérdida de apetito.
- **Hemorragias:** Sangrados nasales.

El diagnóstico de la fiebre reumática puede realizarse cuando se presentan dos de los criterios mayores, o uno de los criterios mayores sumado a dos menores, y signos de infección estreptocócica. (17,27,28)

2.10. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Es importante que el *Streptococcus pyogenes* se identifique correctamente en el laboratorio para un rápido tratamiento del paciente, no solo para controlar la infección primaria (faringitis aguda, pioderma, escarlatina, erisipela o celulitis), sino también para prevenir las complicaciones potencialmente secundarias, como fiebre reumática, endocarditis y valvulitis reumática. (1)

El estudio microbiológico del frotis faríngeo es una prueba muy solicitada, sobre todo entre la población infantil, y a la que hay que dar su verdadero valor. En principio el frotis faríngeo servirá solo para los siguientes propósitos:

- **Para diagnosticar angina estreptocócica (*Streptococcus* beta-hemolítico del grupo A):** difteria, angina de Vincent, infección por *Haemophilus*.

- **Para establecer focos de infección en enfermedades como:** fiebre reumática (*Streptococcus* beta-hemolítico del grupo A), glomerulonefritis hemorrágica aguda (*Streptococcus* beta-hemolítico del grupo A), escarlatina (*Streptococcus* beta-hemolítico del grupo A).
- **Para detectar portadores de:** *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus beta-hemolítico* del grupo A, *Neisseria meningitidis*, *Corynebacterium diphtheriae*.

Hay una tendencia general a no investigar el neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) en faringe, pues está presente en muchas personas que no presentan ninguna sintomatología (30 de cada 100 son portadores sanos). (19)

2.10.1. OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

Los cultivos de garganta se obtienen principalmente para detectar *Streptococcus pyogenes*. La microbiota de la faringe está compuesta por una variedad de bacterias facultativas y ciertas levaduras.

Clínicamente puede sospecharse de una faringitis estreptocócica si se observa una mucosa difusamente enrojecida en un paciente que experimenta dolor y dificultad para deglutir. Para obtener la muestra, se utilizarán dos hisopos estériles, uno para realizar la tinción de Gram y otro para el cultivo. Se debe colocar una luz brillante por encima del hombro de la persona que obtiene la muestra, debe enfocarse en la cavidad bucal abierta para guiar el hisopo estéril a la parte posterior de la faringe. Se instruye al paciente para que respire profundamente y se deprime la lengua con suavidad con un baja lenguas. Luego se extiende un hisopo entre los pilares amigdalinos y detrás de la úvula. Debe tenerse la precaución de no tocar las paredes laterales de la cavidad bucal. Hacer que el paciente diga “ah” sirve para levantar la úvula y ayuda a reducir el reflejo de arcadas. El hisopo debe moverse hacia atrás y hacia delante a través de la parte posterior de la faringe, las amígdalas y los pilares amigdalares o si hubiera zonas de exudación, para obtener una muestra adecuada y se repite el mismo procedimiento con el segundo hisopo.

Una vez recogida la muestra, los hisopos deben colocarse de inmediato en un tubo estéril u otro envase adecuado para el transporte al laboratorio. *Streptococcus* del grupo A en una

tórula con medio de transporte, por ejemplo, de Stuart, sobrevivirían por lo menos 5 días a temperatura ambiente.

Los sistemas de detección directa de antígenos para la identificación rápida de *Streptococcus pyogenes* se están usando cada vez con mayor frecuencia. Se recomienda obtener tres hisopos durante la toma de muestra, uno para la tinción de gram, otro para la detección de antígenos y el último para la realización del cultivo, en caso de que la detección resultara negativa. (1,4)

Con un hisopo se realiza un extendido homogéneo en las tres cuartas partes de un portaobjetos de vidrio y se deja secar a temperatura ambiente y se procede a la tinción de gram para su posterior observación.

2.10.2. CULTIVO BACTERIOLÓGICO

El cultivo bacteriológico de la región faringoamigdalina se considera la prueba “gold estándar” para el diagnóstico del *Streptococcus pyogenes*.

Con el otro hisopo se debe inocular de un cuarto a una tercera parte de una placa de Petri con agar sangre de carnero al 5%. Entonces se utiliza un asa de alambre para extender el inoculado para su aislamiento sobre la superficie restante de agar y para punzar la superficie del agar en áreas de los inoculados más gruesas y más ligeras. Los cultivos deben incubarse 18 a 24 horas a 35°C. (4)

2.10.3. PRUEBA DE BACITRACINA

En 1953, Maxted observó que el crecimiento de *Streptococcus pyogenes* era inhibido por concentraciones bajas (0,02 a 0,04 unidades) de bacitracina en discos de papel sobre el medio agar, pero que el crecimiento de otros *Streptococcus* no era inhibido. Cualquier zona de inhibición es considerada positiva. El método más empleado en los laboratorios clínicos para la identificación presuntiva de *Streptococcus pyogenes* es el uso de bajas concentraciones de bacitracina, o un disco.

La probable identificación del *Streptococcus pyogenes* mediante la prueba del disco de diferenciación de bacitracina se debe realizar preferentemente con un subcultivo puro de colonias beta-hemolíticas, ya que la aplicación directa de los discos en la placa con el cultivo primario proporciona resultados poco fiables. (4)

La prueba consiste en sembrar por agotamiento un subcultivo puro de la colonia beta hemolítica en una placa de agar sangre de carnero al 5%. Luego se coloca el disco impregnado de bacitracina y se incuba la placa a 37°C con CO₂ al 5% durante 18 a 24 horas. Pasado ese lapso de tiempo se mide el halo de inhibición alrededor del disco.

2.10.4. PRUEBA PYR

Esta prueba se basa en la utilización de discos que contienen el sustrato: pirrolidonil-beta-naftilamida y la prueba consiste en determinar la presencia de la enzima l-pirrolidonil arilamidasa.

Los microorganismos que contienen dicha enzima, pueden hidrolizar el sustrato presente en los discos en forma rápida con liberación del grupo pirrólico, el cual, reacciona con un reactivo revelador: N-N dimetilamino cinamaldehído.

Esta es una prueba presuntiva específica tanto para los *Streptococcus pyogenes*, como para los *Enterococcus spp*; y permite diferenciar los *Streptococcus pyogenes* de otras especies de *Streptococcus*.

Es altamente sensible y reemplaza a la prueba de la bacitracina. (29)

2.10.5. PRUEBA CONFIRMATORIA: TEST DE AGLUTINACIÓN

Es una prueba de aglutinación de micropartículas de poliestireno (látex) para la confirmación del serogrupo A de los *Streptococcus pyogenes*. Esta prueba se realiza mediante el uso de colonias aisladas en medios de cultivo sembrados con muestras de origen humano.

Tras su crecimiento, se recogen las colonias y se colocan en un tubo que contiene la enzima de extracción. El antígeno de grupo, en este caso A, se extrae de forma enzimática de la pared celular del *Streptococcus*. Estas al ponerse en contacto con partículas de látex conjugadas con antisueros específicos de grupo A se ligan originando una aglutinación visible. (30)

2.10.6. PRUEBAS RÁPIDAS PARA LA DETECCIÓN DE *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

En los últimos años se han introducido pruebas diagnósticas rápidas para la detección de *S. pyogenes* basadas en la pesquisa del carbohidrato A asociado a la pared. Los resultados están disponibles en minutos y son desarrollados mediante pruebas de aglutinación o inmunoensayo

enzimático. Tienen una alta especificidad, pero sensibilidad limitada. La sensibilidad bordea el 80 a 90% y la especificidad el 95 a 99%. Existen variaciones importantes entre los diferentes preparados comerciales sobre la técnica utilizada, facilidad de ejecución, reactivos empleados, demora y habilidades requeridas por el operador. (31)

Las pruebas de aglutinación por látex tienen una menor sensibilidad que las pruebas basadas en técnicas de inmunoensayo enzimático.

Si el resultado de una prueba diagnóstica rápida es negativo se debe confirmar con un cultivo faríngeo. Documentos de consenso para pacientes adultos han sido elaborados recientemente y también han optado por recomendar la solicitud de algún método de diagnóstico bacteriológico antes de tratar a un paciente con faringitis. (31)

2.10.7. PRUEBAS SEROLÓGICAS

El diagnóstico de las infecciones estreptocócicas suele establecerse mediante cultivo del organismo en el material procedente del foco de infección; sin embargo, la identificación del papel etiológico que desempeñan los *Streptococcus pyogenes* en las secuelas no supuradas, como la fiebre reumática aguda y la glomerulonefritis, debe efectuarse mediante técnicas serológicas en la mayoría de los casos por dos razones. En primer lugar, el organismo puede haber desaparecido ya de la faringe o de la piel en el momento en que aparecen las secuelas; en segundo lugar, el aislamiento de un estreptococo del grupo A en la vía respiratoria superior no siempre es sinónimo de verdadera infección. (32)

Las auténticas infecciones por *Streptococcus pyogenes* se comprueban por la respuesta de un anticuerpo a uno o varios antígenos, como la estreptolisina O (ASTO), la desoxirribonucleasa B (anti-DNAsa B), nicotínamida-adenín-dinucleótido (anti-NADada), la hialuronidasa (AH) y el complejo de “productos extracelulares” (los anticuerpos frente a estos pueden detectarse mediante la prueba de estreptozima-aglutinina). En un estudio sobre la respuesta serológica en las faringitis por *Streptococcus pyogenes*, Kaplan y Huew (1980) encontraron que la ASTO, la anti-DNAsa B y las pruebas de estreptozima mostraban una sensibilidad similar, pero que esta última era algo menos específica que las dos primeras. Particular importancia tiene su descubrimiento de que cada prueba detecta elevaciones significativas de anticuerpos que no habían sido detectados por, al menos, una de las otras dos. También es importante el hecho de que la mayoría de los niños con infecciones estreptocócicas de la piel no desarrollan títulos

significativos de ASO. Por tanto, es recomendable realizar, para mayor seguridad, dos o tres pruebas de detección de anticuerpos. (1,4)

Al tratarse de una fiebre reumática aguda ayuda mucho al diagnóstico confirmar la presencia de una infección producida por *Streptococcus pyogenes*, y el frotis faríngeo no es muy útil en este sentido puesto que hay muchos pacientes que ya han eliminado al germen de su garganta antes de producirse la enfermedad. Por ello, existen análisis de sangre que permiten confirmar una infección previa producida por este microorganismo, aún en ausencia de sintomatología clínica evidente la prueba de Antiestreptolisina O (ASTO). Un valor de ASTO en aumento en pruebas separadas por 2 a 4 semanas indica una infección reciente. Sin embargo, una elevación de ASTO por sí sola no es diagnóstico de fiebre reumática aguda, sino que, debe valorarse dentro de un contexto clínico. (27,18,32)

2.11. SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS

2.11.1. DESCRIPCIÓN

Antes de establecer el tratamiento de una enfermedad antimicrobiana, es conveniente efectuar un antibiograma, es decir, un estudio de la sensibilidad del agente productor de la infección a los antimicrobianos.

Hace años, al empezar los primeros estudios in Vitro sobre la sensibilidad bacteriana a los antimicrobianos, solo se obtenía una apreciación cualitativa, sin ningún rigor científico, declarando al microorganismo como sensible o resistente, según que su crecimiento fuera inhibido o no por unas arbitrarias concentraciones del fármaco. En la actualidad, el antibiograma es una técnica perfectamente estandarizada, que permite, in Vitro, definir claramente los conceptos de sensibilidad y resistencia, relacionándolos con lo que ocurre in vivo.

Un microorganismo se considera sensible a un determinado antimicrobiano cuando este puede alcanzar niveles plasmáticos iguales por lo menos a la concentración mínima inhibitoria (CIM), en el lugar de la infección. Se considera como CIM, la mínima cantidad de antimicrobiano capaz de inhibir el crecimiento de un microorganismo.

De manera aceptada, se toma como representante de los líquidos orgánicos el plasma sanguíneo, por ser el de más amplia difusión; sin embargo, si la infección se desarrolla en

ambientes que están en contacto con otros líquidos corporales (orina, LCR, etc), la comparación deberá hacerse con el nivel de antimicrobiano alcanzado en este lugar.

Un microorganismo se considera resistente a un antimicrobiano cuando la concentración máxima de antimicrobiano que se puede conseguir en el lugar de la infección (líquidos, tejidos o suero) no es suficiente para afectarle, o, dicho de otra forma, que la concentración de la droga en aquel punto es inferior a la CIM necesaria para eliminar al germen, y que por efectos secundarios tóxicos es imposible elevar la dosis.

Entre estas dos categorías se establece la de germen de sensibilidad intermedia, que es la que se refiere al microorganismo que no es afectado por dosis normales de antibiótico dadas a intervalos adecuados, pero que si la dosis se eleva sin que existan efectos tóxicos, o si se produce una acumulación en el lugar de la infección (antibióticos de difusión urinaria en caso de cistitis), se puede llegar a erradicar.

El estudio de sensibilidad antimicrobiana se debe efectuar a partir de un microorganismo aislado en una placa previa por agotamiento. Si la infección fuera mixta, el aislamiento permitirá separar adecuadamente las cepas, que deberán procesarse individualmente, investigando por separado sus correspondientes identificaciones y antibiogramas. (19)

Un estudio de sensibilidad a los antibióticos y quimioterápicos consiste básicamente en someter a un determinado número de microorganismos procedentes de un mismo clon (inóculo), a la acción de una o varias concentraciones de antimicrobianos, y observar después de la oportuna incubación si se produce o no crecimiento.

2.11.2. MEDIO DE CULTIVO

El medio de cultivo, debe cumplir las siguientes condiciones:

- a) **Ser de amplio espectro nutritivo:** Para que permita el crecimiento de la mayoría de los microorganismos. En ocasiones será necesario añadir sangre o suero sanguíneo para favorecer el crecimiento de microorganismos muy exigentes, como ocurre en el caso de *Streptococcus pyogenes*, que se agrega sangre de carnero en una concentración de 5%. La sangre se añade preferentemente a los medios sólidos en forma desfibrinada (*Streptococcus*) o en forma achocolatada (*Haemophilus*, *Neisseria*).

- b) **Ser de pH estable:** (7,2 a 7,4) y no sufrir variaciones por acción de los microorganismos sobre componentes del medio: la acidez favorece la actividad de los beta-lactámicos, tetraciclinas, novobiocina, la alcalinidad de aminoglicósidos y macrólidos.
- c) No debe contener inhibidores de antimicrobianos:
- Las peptonas que inactivan a derivados sulfamídicos.
 - Los fosfatos, NaCl y el extracto de cerebro (lecitina), que inactivan a aminoglicósidos y polimixinas (colistinas).
 - Las sales de Ca^{++} y Mg^{++} , que forman compuestos quelantes con betalactámicos y tetraciclinas.
 - El PABA o cualquier otro antagonista por competencia.
 - Los glúcidos, que en medios mal taponados podrían dar lugar a una disminución del pH.

El medio de cultivo que mejor cumple las anteriores condiciones y que es apto para cualquier tipo de antibiograma aerobio es el de Muller Hinton, que se utiliza en forma de caldo o en forma sólida (agar). El medio debe contener la mínima cantidad posible de timina y timidina, ya que su presencia disminuye la acción de sulfamidas y trimetoprim.

INÓCULO

Se prepara sembrando cuatro o cinco colonias iguales en 5 ml de caldo tripticasa soja, e incubando de dos a seis horas a 35 °C, hasta que el crecimiento produzca una ligera opacidad. Entonces, visualmente se ajusta con solución salina o con el mismo caldo, hasta una turbidez análoga a la que presenta la mitad del estándar número 1 de Macfarland, que se prepara añadiendo 0,5 ml de BaCl_2 0,048M (1,175 por 100 P/V de $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) a 99,5 ml de H_2SO_4 0,18M (1 por 100 V/V).

La citada turbidez equivale a 4×10^7 a 9×10^7 unidades formadoras de colonias (UFC) por ml. También se puede determinar la turbidez utilizando un espectrofotómetro, conociendo la absorbancia establecida por el equipo y ajustando mediante la lectura con solución fisiológica.

2.11.3. ANTIMICROBIANOS

Los antimicrobianos utilizados en las técnicas de dilución procederán directamente de firmas comerciales que se dediquen a su fabricación. (19)

Los *Streptococcus pyogenes* son inhibidos por 0, 005 a 0,01 ug/ml de penicilina. No está indicada la determinación de la sensibilidad a la penicilina de los *Streptococcus pyogenes* aislados de pacientes afectados de infecciones persistentes o recurrentes. Entre otros antibióticos orales, la resistencia de los *Streptococcus pyogenes* a la eritromicina y cefalexina está aumentando con el tiempo debido a su uso indiscriminado, también es relativamente frecuente la resistencia a las tetraciclinas (10 a 30 %), por lo que está indicada la determinación de la sensibilidad de los gérmenes aislados de pacientes alérgicos a la penicilina. (4)

2.12. MECANISMOS DE RESISTENCIA A MACRÓLIDOS

En 1974 se aislaron en Japón las primeras cepas resistentes a macrólidos y de ahí han sido descritas ampliamente en la literatura, en la mayoría de las áreas ha permanecido en baja frecuencia de resistencia, pero en países como España y Finlandia ha alcanzado porcentajes superiores a 30%, lo que en varios trabajos se ha correlacionado con un mayor uso de macrólidos. En Japón se redujo el porcentaje de resistencia de 22% en 1981 a 1% en 1990, lo que ha sido atribuido a una disminución del uso de macrólidos durante ese tiempo. En Chile, se han aislado cepas de *Streptococcus pyogenes* con una resistencia a macrólidos aproximada de 7% en el 2000. (33)

Se reconocen dos mecanismos principales de resistencia a macrólidos. El primer mecanismo, es a través de la modificación del sitio blanco, a nivel celular se N-dimetila un residuo específico de adenina en la subunidad 23s ribosomal, por acción de una enzima, RNA metilasa, codificada por el gen *erm* (erythromycin resistance methylase) que adquieren algunas bacterias, lo que provoca un cambio conformacional en el ribosoma, disminuyendo la afinidad y unión a macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B, fármacos químicamente distintos pero con similar mecanismo y sitio de acción. Este mecanismo puede estar mediado por distintas clases de metiltransferasas codificadas por diferentes genes, *erm B* y *erm TR* cuyo reporte es más reciente que *erm B* y se afirma que es una subclase del gen *erm A*. Este genotipo se expresa fenotípicamente como fenotipo MLS_B (macrólidos, lincosamidas, streptogramina_b). (34)

El fenotipo MLS_B se expresa como una resistencia cruzada entre macrólidos, lincosamidas y streptogramina B y su expresión puede ser inducible o constitutiva. La expresión inducible es controlada a nivel post- transcripcional en una región específica del gen. En una placa de agar

Müller Hinton - sangre de cordero se puede observar como una inhibición brusca del halo de clindamicina en la zona proximal del disco de eritromicina. En este caso, la enzima no se produce en ausencia del macrólido.

La expresión constitutiva de este fenotipo, es controlada a nivel post transcripcional en varias de las regiones regulatorias de este gen *erm*. En la placa de agar, mediante el método de doble difusión no se observa halo de inhibición del crecimiento alrededor del disco de eritromicina y tampoco del de clindamicina.

El segundo mecanismo de resistencia, consiste en la síntesis de una bomba de eflujo codificada por los genes *mef* (macrolide efflux system), específicamente por el gen *mef A*, que no permite que el antimicrobiano permanezca en la célula, confiriendo resistencia a eritromicina y sensibilidad para clindamicina. Este mecanismo se expresa como fenotipo M. En el fenotipo M se observa resistencia a eritromicina con una zona mínima de crecimiento alrededor del disco y un halo con diámetro ≥ 25 mm alrededor el disco de clindamicina, no detectándose interferencia entre ambos discos de antibióticos. (35)

2.13. TRATAMIENTO

2.13.1. FARINGOAMIGDALITIS

Para remitir estas afecciones existen dos tipos de tratamiento: el etiológico, en el caso de faringitis y amigdalitis bacterianas, y el sintomático para tratar infecciones virales, bacterianas y afecciones con otras causas (irritación, sequedad, etc.).

Para poder instaurar una terapia con antibióticos se debe realizar un diagnóstico diferencial entre las faringitis de origen viral y las de origen bacteriano.

2.13.2. TRATAMIENTO ETIOLÓGICO

A diferencia de otros cocos Gram positivos, como *Staphylococcus* y *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* se ha mantenido susceptible a lo largo del tiempo a concentraciones muy bajas de penicilina, siendo éste el fármaco de elección; a pesar de su amplio uso por más de 50 años para el tratamiento de infecciones por este agente, no se han descrito hasta ahora cepas resistentes. La falla en el tratamiento con penicilina en cuadros estreptocócicos se ha atribuido a la presencia de otras bacterias productoras de beta lactamasa que inactivarían la penicilina, y a un pobre cumplimiento de tratamiento por parte del paciente. Este fármaco se

puede utilizar en forma de penicilina G benzatinica, que al ser una sal de bencilpenicilina con benzatina forma un depósito tisular desde donde se libera la penicilina G, alcanzándose la máxima concentración plasmática al cabo de 18 horas. Se administra por vía intramuscular en dosis única de 1,2 millones de UI para adultos y de 600.000 UI para niños menores de 12 años.

Otra penicilina indicada es la penicilina V (fenoximetilpenicilina). Al ser más resistente a la hidrólisis ácida del estómago que la bencilpenicilina, se administra por vía oral, pero su efectividad antimicrobiana es menor y se prescribe sólo para casos leves. La posología es de 250 mg cada 6 horas en adultos y de 15 mg/kg también cada 6 horas para niños, durante no menos de 10 días. La amoxicilina (penicilina de amplio espectro) por vía oral también es efectiva con una dosis de 500 mg cada 8 horas durante 10 días.

En el caso de alergia o de resistencia a las penicilinas, el tratamiento alternativo más habitual para infecciones grampositivas es la eritromicina. Con mecanismo de acción distinto, la eritromicina presenta un buen perfil de seguridad y pocos efectos secundarios. Alcanza la concentración máxima plasmática al cabo de 2-4 horas. Como tiene gran capacidad para penetrar en el interior de las células, las concentraciones tisulares suelen ser superiores a las plasmáticas, por lo que se distribuye en elevadas concentraciones en boca y faringe. La posología en forma de base es de 250-500 mg cada 6 horas o de 500-1.000 mg cada 12 horas.

En el caso de resistencia a la eritromicina, otros antibióticos apropiados son las cefalosporinas de administración oral de primera generación, como cefadroxil, cefalexina y cefradina, que poseen buena actividad bactericida frente a bacterias grampositivas. Los lincosánidos (clindamicina y lincomicina) también están indicados para este tratamiento. Si existe una infección estreptocócica recurrente se asocia amoxicilina más ácido clavulánico. (21,35)

Muchos pacientes no completan el tratamiento oral después de unos cuantos días si remiten los síntomas agudos de la faringitis estreptocócica, por lo que la inyección intramuscular única de penicilina G benzatinica es el mejor tratamiento cuando todavía existe riesgo de fiebre reumática. La penicilina por vía oral se prefiere para tratar infecciones estreptocócicas en pacientes con riesgo muy bajo de fiebre reumática. (36)

No se ha demostrado que ninguno de esos tratamientos altere o prevengan el daño cardíaco.

En los casos de faringoamigdalitis crónica el único tratamiento efectivo es la extirpación quirúrgica de las amígdalas. Esto provoca una disminución en la población de células B activadas, un descenso en la IgA secretora y otras inmunoglobulinas, pero estos descensos son sólo hasta el límite inferior de la normalidad, no existiendo evidencia de aumento de infecciones en el postoperatorio. (21)

2.13.3. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Mientras persista la inflamación, para mitigar el dolor faríngeo se recomendará ingerir sólo alimentos de consistencia blanda y aumentar el consumo de líquidos, exceptuando zumos cítricos (son muy ácidos y resultan irritantes para la mucosa inflamada); evitar el tabaco, el alcohol y las comidas picantes, copiosas o muy calientes; evitar el aire muy cargado, ventilando adecuadamente las habitaciones, y evitar los cambios bruscos de temperatura ambiental. Como medidas higiénicas para evitar el contagio se encuentra el uso de pañuelos desechables, proteger la boca y la nariz con pañuelos al toser o estornudar, y lavarse bien las manos si se deben manipular alimentos.

Es en este tipo de tratamiento en el que el farmacéutico tiene un importante papel, evitando la automedicación.

Este tratamiento conlleva la administración sistémica de medicamentos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios como el ácido acetyl salicílico. (21)

2.14. PREVENCIÓN Y CONTROL

Se ha dedicado mucho cuidado a la detección de las faringitis estreptocócicas y a la prevención de sus secuelas no supurativas, sin alcanzar, sin embargo, resultados totalmente satisfactorios. Existen muchos de los problemas que impiden una solución satisfactoria, entre ellos se encuentra el hecho de que los *Streptococcus pyogenes* participan, en pequeña proporción, de todas las afecciones respiratorias, y, en aproximadamente un tercio, de las faringitis agudas, muchos de éstos en los que se pueden aislar *Streptococcus pyogenes* son portadores y no representan infecciones verdaderas.

Finalmente, alrededor de la tercera parte de los niños que desarrollan fiebre reumática, no presentan historia anterior de afección de las vías respiratorias superiores. El valor, por este motivo, de programas masivos comunitarios o estatales de tomas de cultivos de todas las

gargantas infantiles en edad escolar y de instaurar un tratamiento a todos aquellos en los que se encuentran *Streptococcus pyogenes* es escaso.

Se acepta generalmente que es necesaria una vacuna antiestreptocócica para proteger contra la nefritis aguda y la fiebre reumática en los grupos de alto riesgo; sin embargo, en esta tarea existen otros muchos problemas y mucho trabajo por hacer. (4)

2.14.1. PREVENCIÓN PRIMARIA

La prevención primaria de la fiebre reumática aguda se ha centrado en antibióticos para el tratamiento sintomático de la faringitis causada por *Streptococcus pyogenes*. El uso de antibióticos hasta 9 días después del dolor de garganta previene la mayoría de los episodios iniciales de fiebre reumática aguda. La aparición de fiebre reumática aguda en una determinada población es señal de la presencia de *Streptococcus* reumatogénicos, cuya diseminación debe interrumpirse con el uso de penicilina, lo cual es sencillo cuando se trata de profilaxis en masa con penicilina, para detener las epidemias de faringitis, como ocurre en poblaciones cerradas como por ejemplo en militares, reduciendo el riesgo de fiebre reumática aguda, pero, esto se vuelve una tarea realmente difícil para casos esporádicos y aislados, sobre todo en niños.

El diagnóstico clínico, por sí solo es insuficiente para distinguir de forma terminante las infecciones de vías respiratorias altas, causadas por el *Streptococcus pyogenes*, de las infecciones producidas por otros agentes como los virus, es decir, el diagnóstico clínico de faringitis estreptocócica carece de sensibilidad y especificidad. Además, la exposición estreptocócica frecuente en niños tiende a mantener elevados los títulos de anticuerpo antiestreptocócico. Otra razón de la menor eficacia de estos métodos radica en que las infecciones estreptocócicas no producen a veces síntomas, y sin embargo sí pueden condicionar un episodio de fiebre reumática. Si las infecciones estreptocócicas se detectaran adecuadamente con cultivos faríngeos y se trataran correctamente, se impediría la diseminación de esta enfermedad en una determinada población, se modificaría en gran medida la epidemiología de la enfermedad y disminuiría la incidencia de fiebre reumática en dicha población, pero incluso con el resultado de un cultivo faríngeo puede no distinguirse entre una infección y una simple colonización, las cuales solo se pueden diferenciar retrospectivamente mediante determinaciones de anticuerpos estreptocócicos. Por tanto,

resulta inevitable tratar innecesariamente algunos casos de colonización simple. Cuando los cultivos de garganta son negativos, se elimina la necesidad de tratamiento intensivo con penicilina en pacientes con infección no debida a *Streptococcus*.

Sin embargo, la profilaxis primaria en este momento es la única arma disponible para prevenir la fiebre reumática aguda. Aunque la realidad es que no se está llevando a cabo de una manera efectiva, esto porque el diagnóstico microbiológico para *Streptococcus pyogenes* es caro y no es factible en la atención primaria en países sub-desarrollados y de todas formas es limitado, porque hasta dos tercios de los pacientes no presentan dolor de garganta y por tanto no acuden a su médico.

2.14.2. PREVENCIÓN SECUNDARIA

La profilaxis secundaria trata de las estrategias para proteger contra recurrencias reumáticas por medio de la quimioprofilaxis continua. Es de especial importancia en la prevención de cardiopatía reumática crónica. Consiste en la administración periódica de un antibiótico (generalmente penicilina) a un enfermo que ha tenido fiebre reumática. Después de establecer el diagnóstico de fiebre reumática, deben erradicarse los *Streptococcus* residuales, detectables o no en cultivos de exudado faríngeo.

La aparición de brotes de fiebre reumática en los últimos años se ha atribuido en parte a un menor cumplimiento de las recomendaciones convencionales de tratamiento con penicilina, que se ha demostrado que es eficaz en la prevención de los episodios reumáticos primarios y secundarios. Por lo tanto, se aconseja seguir estos regímenes terapéuticos. Ya se ha mencionado que la recurrencia de fiebre reumática, tras una nueva infección estreptocócica, es del 50 por ciento. Las recaídas pueden significar el establecimiento o agravamiento de una cardiopatía reumática.

La profilaxis secundaria reduce las recidivas, y se ha comprobado que, en el 70 por ciento de los enfermos que han padecido un ataque inicial de carditis reumática, los soplos cardíacos desaparecen si se les aplica una profilaxis secundaria eficaz. Un estudio de la OMS ha demostrado que la relación costo-eficacia es satisfactoria como medio de reducir la morbilidad y mortalidad causadas por la fiebre reumática. (17,21)

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de *Streptococcus pyogenes*, en faringoamigdalitis aguda en pacientes de 3 a 15 años del servicio de pediatría, Prosalud Tarija, julio - diciembre 2019.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar la presencia de *Streptococcus pyogenes* en hisopados faríngeos de pacientes de 3 a 15 años con faringoamigdalitis aguda en pacientes que acuden al servicio de pediatría.
- Determinar la susceptibilidad antimicrobiana del *Streptococcus pyogenes* con los antimicrobianos administrados a los pacientes.
- Establecer la frecuencia de faringoamigdalitis aguda causadas por *Streptococcus pyogenes* según la edad y sexo de los pacientes.

3.3. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Dependiente Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none">• Presencia• Ausencia	Proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un período determinado.	Porcentaje
Susceptibilidad antimicrobiana.	Independiente Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none">• Susceptible• Intermedio• Resistente	Estudio de la susceptibilidad o resistencia de una cepa bacteriana ante un antimicrobiano.	Porcentaje
Edad	Cuantitativa continúa	<ul style="list-style-type: none">• 3-5 años• 6-8 años• 9-12 años• 13-15 años	Lapso de tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento de realización del estudio.	Porcentaje
Sexo	Cualitativo nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none">• Femenino• Masculino	Características fisiológicas y sexuales con las que nacen mujeres y hombres.	Porcentaje

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Tipo de proyecto

El presente trabajo corresponde a un proyecto de investigación, porque incluye la obtención de los resultados de presencia de *Streptococcus pyogenes* en faringoamigdalitis aguda y susceptibilidad a antimicrobianos.

4.2 Tipo de Investigación

Este trabajo de investigación corresponde al tipo descriptivo y transversal.

- **Descriptivo**

Porque se realizó la descripción de la faringoamigdalitis aguda estreptocócica y susceptibilidad antimicrobiana en pacientes pediátricos de 3 a 15 años.

- **Transversal**

Por qué se realiza en un tiempo corto menor a un año que comprende en los meses de julio a diciembre del año 2019.

4.3 Diseño de Investigación

El tema de investigación consiste en una investigación no experimental, ya que la investigadora no puede influir sobre las variables ni tampoco tiene el control directo sobre ellas; solamente puede constatar sus efectos como totalidad en un momento dado en el transcurso del tiempo.

4.4 Población en estudio

En el presente trabajo de investigación la población en estudio se conformó por 70 pacientes pediátricos de 3 a 15 años que asistieron al servicio de pediatría de la Clínica Prosalud de la ciudad de Tarija de julio a diciembre de 2019.

4.5 Universo y Muestra

El estudio se realizó en las muestras de pacientes que fueron referidas al laboratorio de la Clínica Prosalud, que son un total de 70 pacientes, equivale al 100% del universo.

Muestra:

El tipo de muestreo es no probabilístico porque se utilizó el 100% del universo para determinar la frecuencia.

4.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- **Criterios de Inclusión.** Se incluyeron en el estudio muestras de hisopados faríngeos de pacientes con diagnóstico clínico de faringoamigdalitis aguda que acudieron al laboratorio clínico de Prosalud.
- **Criterios de Exclusión.** Se excluyeron de este estudio las muestras de pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano en los últimos 2 días, pacientes que no cumplían los requisitos para la toma de muestra, como pacientes que no se encontraban en ayuno o se realizaron limpieza de la boca y dientes.

4.7. PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**Fuente de recolección de la información.**

Es primaria, porque los datos se obtuvieron directamente de las muestras obtenidas de las personas que acudieron al servicio de pediatría de la Clínica de Prosalud.

Descripción de los instrumentos de recojo de información que fueron utilizados.

Se utilizó una hoja de registro, donde se incluyeron los datos recolectados de los pacientes, referidos a tipo de muestra, resultado del cultivo Faríngeo, datos personales del paciente y los factores de riesgo.

4.8. MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS**Materiales:**

- Hisopos estériles comunes (para cultivo)
- Cajas petri de 10 mm de diámetro (20 ml)
- Tubos de ensayo con tapa rosca estériles.
- Portaobjetos.
- Asa bacteriológica.
- Aguja bacteriológica.
- Mechero Bunsen.

- Matraz Erlenmeyer de 500 ml
- Gradilla para tubos de hemólisis

Equipos:

- Estufa cocinilla.
- Autoclave
- Estufa incubadora de 35°
- Estufa esterilizadora (pupinel)
- Microscopio óptico
- Refrigerador 4° C
- Cabina de bioseguridad.

Reactivos:

- Medio de cultivo solido Agar Tripticasa Soya (Britania “Argentina”)
- Medio de cultivo solido Mueller Hilton (Britania “Argentina”).
- Solución fisiológica estéril.
- Peróxido de hidrogeno al 3 %.
- Sensidiscos de Amoxicilina 10 ug. (Britania ”Argentina”).
- Sensidiscos de Eritromicina 15 ug. (Britania ”Argentina”).
- Sensidiscos de Clindamicina 2 ug. (Britania ”Argentina”).
- Sensidiscos de Penicilina 10 U (Britania ”Argentina”).
- Tinción gram.
- Aceite de inmersión.

4.9. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Las técnicas y procedimientos para identificar *Streptococcus pyogenes* en faringoamigdalitis aguda se refieren en **Anexo 1**, donde se establece el procedimiento estandarizado hasta la identificación de *Streptococcus pyogenes*.

Antes de iniciar la evaluación de los medios de cultivo se utilizó una cepa de *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615, como control positivo en los medios de cultivo y las pruebas de identificación complementarias.

4.10. Preparación de medios de cultivo

4.10.1 Agar Sangre (con sangre humana)

Se preparó el medio de cultivo utilizando 5 % de sangre humana y medio de cultivo sólido Agar Tripticasa Soya (Britania “Argentina) (Anexo 2). La sangre humana fue obtenida en tubos colectoras siguiendo los protocolos de extracción de bancos de sangre, utilizando como anticoagulante citrato de sodio en una proporción 1/5,5 (1 ml citrato de sodio (3,2%) + 4.5 ml sangre fresca donante), la sangre humana utilizada pertenece a una persona clínicamente sana y que no presentó antecedentes de enfermedades infecciosas de gravedad.

4.10.2 Agar Mueller Hilton con sangre al 5%

Se preparó el medio de cultivo utilizando 5 % de sangre humana y medio de cultivo sólido Agar Mueller Hilton (Britania “Argentina). (Anexo 3)

4.11 Toma de muestra

4.11.1 Condiciones del paciente

- No ingerir alimentos o bebidas durante las 3 horas previas
- No utilizar enjuagues bucales con antisépticos
- No tomar antibióticos una semana previa

4.11.2 Recolección de la muestra

A cada paciente se le tomaron dos muestras con dos hisopos estériles, uno para realizar la tinción de Gram y otro para el cultivo.

Para la toma de muestra, se solicitó al paciente que coloque la cabeza en hiperextensión y se iluminó la faringe, se enfocó una luz brillante por encima del hombro de la persona que obtiene la muestra, debe enfocarse en la cavidad bucal abierta para guiar el hisopo estéril a la parte posterior de la faringe. Se instruye al paciente para que respire profundamente y se deprime la lengua con suavidad con un baja lenguas estéril con el fin de tener una buena visualización de la faringe y amígdalas. Luego se extiende un hisopo entre los pilares amigdalinos y detrás de la úvula. Debe tenerse la precaución de no tocar las paredes laterales de la cavidad bucal o lengua para reducir al mínimo la contaminación con

bacterias de la flora comensal. Hacer que el paciente diga “ah” sirve para levantar la úvula y ayuda a reducir el reflejo de arcadas. El hisopo debe moverse hacia atrás y hacia delante a través de la parte posterior de la faringe, las amígdalas y los pilares amigdalares o si hubiera zonas de exudación, para obtener una muestra adecuada y se repite el mismo procedimiento con el segundo hisopo.

Una vez recogida la muestra, se procede a sembrar en agar sangre al 5% previamente atemperado y se realizó un extendido.

Luego de la recolección, a las muestras obtenidas se les realizó los siguientes procedimientos.

4.11.3 Siembra

Una vez tomada la muestra se sembró en una placa de agar sangre previamente atemperado.

Se sembró en un tercio de una placa de agar sangre con el hisopo y se agotó la muestra en la superficie con un asa bacteriológica, se utilizó la técnica de agotamiento en cuatro cuadrantes, haciendo cortes en profundidad de tal manera que se expresen las hemolisinas de *Streptococcus pyogenes*.

4.11.4 Incubación

Los cultivos se incubaron a una temperatura de 35 a 37° C en atmósfera de CO₂ por 18 a 24 horas en condiciones de Anaerobiosis/humedad, la primera lectura se realizó a las 24 horas buscando colonias beta hemolíticas. Si no hubo desarrollo de estas colonias, se volvió a incubar hasta las 48 horas.

4.11.5 Observación de Hemólisis

Streptococcus pyogenes en agar sangre presentó colonias beta hemolíticas circulares, translucidas o transparentes y que tienen una superficie lisa o mate, de borde entero con un diámetro variable de 0.3 a 0.5 mm. El tamaño de la zona de hemólisis fue de dos a tres veces el diámetro de la colonia, en algunas cepas fue de menor tamaño (Anexo 4). Para diferenciar *Streptococcus pyogenes* de otros estreptococos beta hemolíticos se utilizaron distintos métodos que mencionamos a continuación.

4.11.6 Tinción de Gram

A partir de la colonia sospechosa se realizó una tinción de Gram ver procedimiento en **Anexo 5**. Se examinó el frotis teñido con el objetivo de 100X y con aceite de inmersión al microscopio óptico. Microscópicamente las células de *Streptococcus pyogenes* se observaron como cocos Gram (+) de 0.6 a 1.0 μm de diámetro, que se agrupan en forma de cocos en cadenas de longitud variable.

4.12 Pruebas de Identificación Bioquímica

4.12.1 Prueba de la catalasa

Con una aguja de inoculación estéril se transfirió una porción del centro de una colonia a la superficie de un portaobjetos de vidrio, luego se colocó una gota de H_2O_2 al 3% sobre el portaobjetos. El desprendimiento de burbujas se consideró una prueba positiva. La formación de unas pocas burbujas luego de 20 a 30 segundos no se consideró un resultado positivo, además los eritrocitos tienen catalasa por lo cual se tuvo cuidado de no arrastrarlos junto con la colonia estudiada. (Anexo 6)

4.12.2 Bacitracina

Esta prueba se basa en la susceptibilidad de *S. pyogenes* a la bacitracina. Se realizó mediante la colocación de un disco que contiene 0,04 U de bacitracina sobre una o dos colonias extendidas en agar sangre y se incubó por 18 a 24 horas a 35° C. Se determinó la susceptibilidad a la bacitracina mediante la medición del halo de inhibición de crecimiento, cualquier zona de inhibición alrededor del disco se consideró una prueba positiva. (Anexo 7)

4.12.3 Prueba de PYR (Pirrolidonil Arilamidasa)

En un tubo de ensayo se colocaron 50 μl de agua destilada estéril y se realizó una suspensión densa de la bacteria en estudio (2 a 4 escala Mc Farland), se colocó un disco PYR y se agitó el tubo hasta que el disco quedó sumergido en la suspensión. Luego se incubó a 35° C durante 30 minutos, posteriormente se agregó al tubo una gota de la solución reveladora (Pirrolidonilbetanaftilamina) y se observó el cambio de color del disco durante 5 minutos. Un color rojo rosado del disco indicó una prueba positiva, si el disco no cambio de color se consideró una prueba negativa. (Anexo 8)

4.13 Procedimiento para la realización del antibiograma Kirby – Bauer modificado en Agar Mueller Hinton con sangre al 5% para *Streptococcus pyogenes*

Una vez identificada la cepa de *S. pyogenes*, se prepara el inóculo para el antibiograma, se toma una colonia del cultivo de agar sangre, y se suspende en solución fisiológica estéril, hasta llegar a una turbidez de 0,5 en la escala de Mac Farland. Se procede a sembrar en el agar Mueller Hinton con sangre al 5%, con un hisopo, el cual se escurre en las paredes del tubo de hemólisis que contiene la suspensión del inóculo. Luego se procedió a realizar la siembra por inundación en tres cuadrantes. Se deja secar unos minutos, y luego se colocan los sensidiscos de los antimicrobianos, en este caso se utilizaron: Penicilina, Eritromicina y Clindamicina. Se incuba a 35 °C durante 18 a 24 horas en atmósfera de CO₂ al 5%, y luego se procede a medir los halos de inhibición del antimicrobiano, teniendo cuidado de no confundir con el halo de hemólisis Beta que genera el microorganismo.

Interpretación: Se usó la tabla 2H-1, Zone Diameter and Minimal Inhibitory Concentration (MIC) Interpretative Standards for *Streptococcus spp.* B-hemolytic Group de la CLSI de Atlanta del 2019 donde se consideran tres categorías de resultados posibles, sensible, intermedio y resistente, de acuerdo a los parámetros indicados para cada antimicrobiano. (Anexo 9)

Control de calidad de cepas

Para que los resultados del antibiograma de discos sean realmente confiables es de primordial importancia, además de los aspectos técnicos, introducir un control de calidad mediante el uso de las cepas control (ATCC) American Type Culture Collection. Estas son de uso universal, se trata de cepas por ejm: de *S. aureus*, *E. coli* y *Ps aeruginosa*. *S. Pyogenes*, etc. las cuales tienen un patrón de sensibilidad ya conocido frente a los antimicrobianos, sensibilidad que debe ser reproducida en cada laboratorio asegurando con ello que el procedimiento empleado está operando en óptimas condiciones. Por las anteriores consideraciones, una cepa control debe probarse con el conjunto de discos según la cepa a la que pertenece. El control de calidad incluyó una cepa del Control de Calidad Externo ATCC 19615.

4.14. ANTIBIOGRAMA Y ESTUDIO DE SUSCEPTIBILIDAD

Una vez identificada y confirmada la presencia de *Streptococcus pyogenes* se realizó el antibiograma y el estudio de susceptibilidad, donde se preparó el inóculo con las colonias de *Streptococcus pyogenes* y se sembró la cepa en agar Müller Hinton adicionado con sangre de carnero al 5% y se colocaron los discos de Penicilina (10u), Amoxicilina (10ug), Eritromicina (15ug) y Clindamicina (2ug), teniendo la precaución de colocar los discos de Eritromicina y Clindamicina a 26mm de distancia; luego se incubó 18 a 24 horas a 37 °C.

La lectura e interpretación de los halos de inhibición se realizó en base al Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI-2018).

Halos de inhibición para *Streptococcus*.

Grupo	Agente Antimicrobiano	Contenido del disco	Diámetro de halo de inhibición (mm)			Comentarios
			R	I	S	
Penicilinas	Penicilina	10 unidades			≥ 24	Las colonias aisladas que sean susceptibles a penicilina, son consideradas susceptibles a ampicilina, amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina sulbactan, cefazolina, cefaclor, ceftriaxona, cefuroxima, cefalotina, cefradina, imipenem)
	Amoxicilina	10 ug			≥ 24	
Macrólidos	Eritromicina	15 ug	≤ 15	16 - 20	≥ 21	
Lincosamidas	Clindamicina	2 ug	≤ 15	16 - 18	≥ 19	

Fuente: (37)

Donde:

- **Susceptible (S):** Consiste en la capacidad potencial para poder interactuar con los antimicrobianos, produciéndose a consecuencia de este fenómeno alteraciones en el crecimiento bacteriano; por otra parte, implica también que el proceso infeccioso causado por una cepa bacteriana en estudio puede ser tratada apropiadamente con la dosis del antimicrobiano recomendado por el tipo de infección y la especie infectante, a menos que hubiera contraindicaciones.

- **Intermedio (I):** La categoría intermedia definida para las pruebas de susceptibilidad in Vitro. Significa que esta categoría incluye a las cepas bacterianas que pueden ser inhibidas por concentraciones más elevadas del antimicrobiano, siempre que las dosis usadas puedan ser aumentadas o que sean concentradas fisiológicamente en el tejido infectado.
- **Resistente (R):** Capacidad potencial de mostrar un estado refractario a la acción de los antimicrobianos, causado por fenómenos genéticos o no genéticos, siendo posible verificar en el laboratorio que estas cepas no son inhibidas por concentraciones séricas normalmente alcanzadas a dosis habituales. (38)

4.15. Instrumentos y técnicas para la recolección de datos.

Para la recolección de datos se utilizó un formulario de registro el cual se fue llenando y archivándose.

5. RESULTADOS

En la presente investigación se realizó un estudio a 70 pacientes de 3 a 15 años que asistieron al servicio de pediatría de la Clínica Prosalud de la ciudad de Tarija, julio - diciembre del año 2019 de los cuales se obtuvo los siguientes resultados:

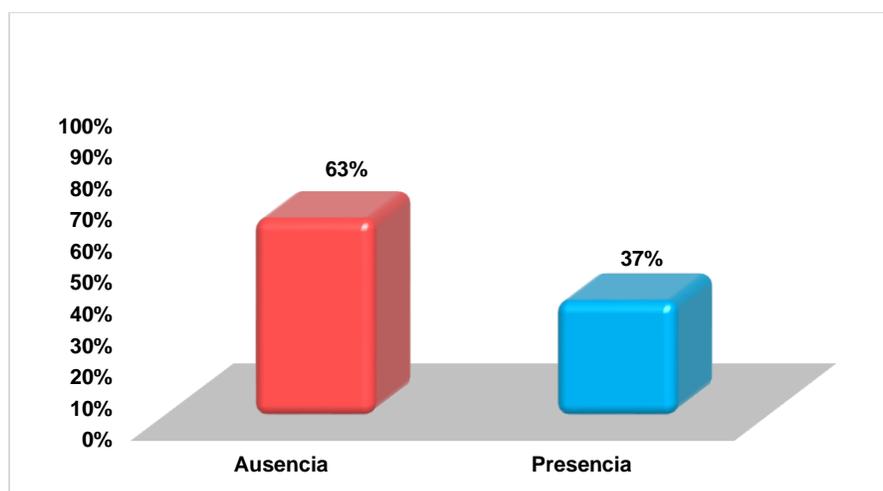
Tabla N°1

Presencia de *Streptococcus pyogenes* en hisopados faríngeos de pacientes de 3 a 15 años con faringoamigdalitis aguda, pacientes de 3 a 15 años del servicio de pediatría, Prosalud Tarija, julio - diciembre 2019.

<i>Streptococcus pyogenes</i>	Número	Porcentaje
Ausencia	44	63%
Presencia	26	37%
Total	70	100%

Gráfico N°1

Presencia de *Streptococcus pyogenes* en hisopados faríngeos de pacientes de 3 a 15 años con faringoamigdalitis aguda, pacientes de 3 a 15 años del servicio de pediatría, Prosalud Tarija, julio - diciembre 2019.



La investigación se realizó con 70 pacientes de 3 a 15 años de los cuales el 37% (26 pacientes) presentaron faringoamigdalitis aguda causada por *Streptococcus pyogenes*.

El 63% (44 pacientes) se verifico la ausencia de faringoamigdalitis aguda causada por *Streptococcus pyogenes*.

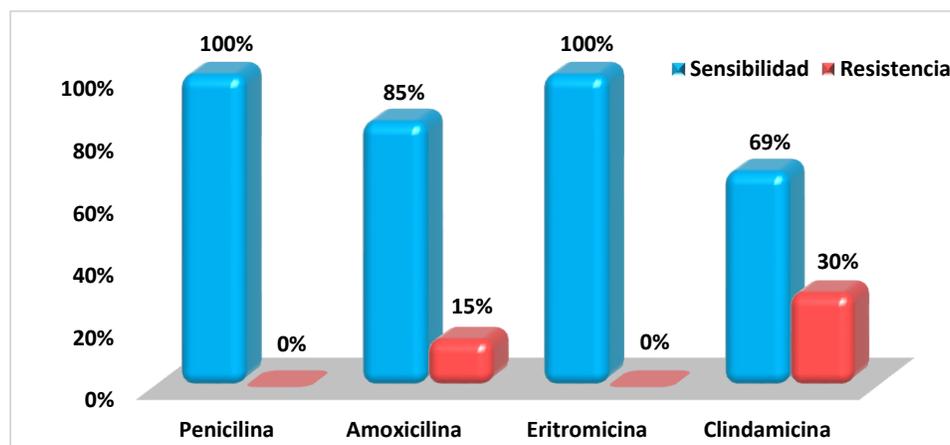
Tabla N°2

Susceptibilidad antimicrobiana del *Streptococcus pyogenes* en hisopados faríngeos de pacientes de 3 a 15 años con faringoamigdalitis aguda, pacientes de 3 a 15 años del servicio de pediatría, Prosalud Tarija, julio - diciembre 2019.

Antimicrobiano	N° cepas	Sensible	% Sensibilidad	Resistente	% Resistencia
Penicilina	26	26	100%	0	0%
Amoxicilina	26	22	85%	4	15%
Eritromicina	26	26	100%	0	0%
Clindamicina	26	18	69%	8	30%

Gráfico N°2

Susceptibilidad antimicrobiana del *Streptococcus pyogenes* en hisopados faríngeos de pacientes de 3 a 15 años con faringoamigdalitis aguda, pacientes de 3 a 15 años del servicio de pediatría, Prosalud Tarija, julio - diciembre 2019



Los resultados muestran que el 100% (26) de las cepas de *Streptococcus pyogenes* estudiadas son susceptibles a la penicilina y a la eritromicina, es decir, que no se observa resistencia de los microorganismos estudiados a dichos antimicrobianos. El 85% (22 cepas) son sensibles a la Amoxicilina y el 15% (4 cepas) son resistentes a la Amoxicilina. El 69%

(18 cepas) son sensibles a la Clindamicina y el 30% (8 cepas) son resistentes a la Clindamicina.

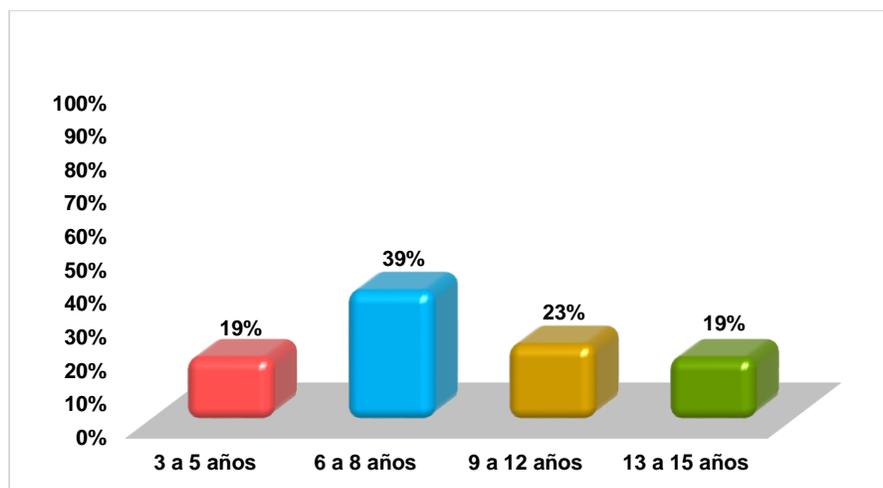
Tabla N° 3

Frecuencia de faringoamigdalitis aguda causadas por *Streptococcus pyogenes* según la edad, pacientes de 3 a 15 años del servicio de pediatría, Prosalud Tarija, julio - diciembre 2019.

Edad	Número	Porcentaje
3 a 5 años	5	19%
6 a 8 años	10	39%
9 a 12 años	6	23%
13 a 15 años	5	19%
Total	26	100%

Gráfico N° 3

Frecuencia de faringoamigdalitis aguda causadas por *Streptococcus pyogenes* según la edad, pacientes de 3 a 15 años del servicio de pediatría, Prosalud Tarija, julio - diciembre 2019.



El gráfico muestra que en los niños de 6 a 8 años de edad es más frecuente la presencia de *S. pyogenes* 39% (10 casos), seguido en niños de 9 a 12 años de edad con un 23% (6 casos),

y se ve un porcentaje bajo 19% en niños de 3 a 5 años (5casos), al igual que los pacientes de 13 a 15 años (5 casos).

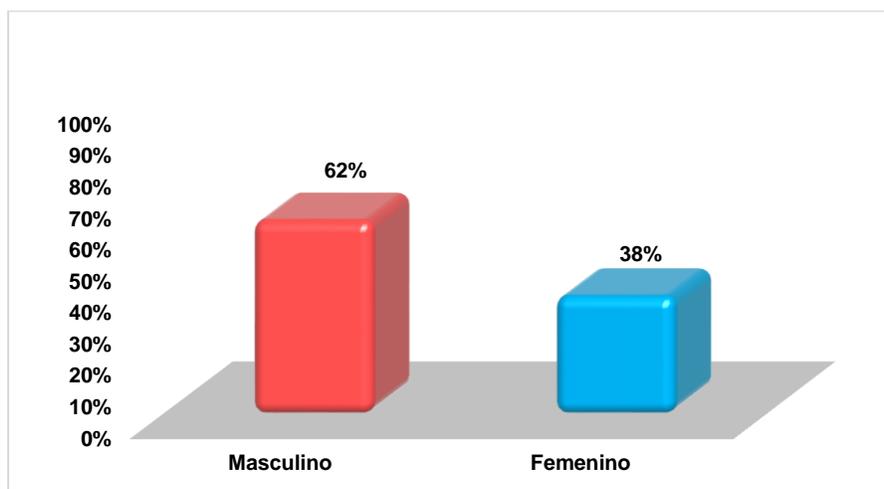
Tabla N° 4

Frecuencia de faringoamigdalitis aguda causadas por *Streptococcus pyogenes* según sexo, pacientes de 3 a 15 años del servicio de pediatría, Prosalud Tarija, julio - diciembre 2019.

Sexo	Número	Porcentaje
Masculino	16	62%
Femenino	10	38%
Total	26	100%

Gráfico N° 4

Frecuencia de faringoamigdalitis aguda causadas por *Streptococcus pyogenes* según sexo, pacientes de 3 a 15 años del servicio de pediatría, Prosalud Tarija, julio - diciembre 2019.



Este grafico muestra la prevalencia de *Streptococcus pyogenes* según sexo, existiendo mayor predominio en el sexo masculino con un 62% (16 casos) y el 38% corresponde al sexo femenino (10 casos).

5.1. DISCUSIÓN

En este trabajo de investigación la frecuencia de *Streptococcus pyogenes* en pacientes de 3 a 15 años que acudieron al servicio de pediatría con faringoamigdalitis aguda el 37%, es decir, que de cada 100 pacientes 37 están con diagnóstico clínico de faringoamigdalitis aguda por *Streptococcus pyogenes*.

Navarro y col., en el 2014, en Nicaragua realizaron una investigación con el objetivo de determinar la frecuencia de *Streptococcus* β -hemolítico del grupo A en niños que asisten al Centro de Desarrollo Infantil “Arlen Siu” de la UNAN- Managua, en las edades 1 a 5 años, desde septiembre a diciembre de 2014, se realizó cultivo convencional con agar sangre de carnero y otras pruebas de confirmación, obteniendo 8 muestras (27%) positivas para este microorganismo. Existe similitud del 37% de frecuencia de faringoamigdalitis aguda por *Streptococcus pyogenes* con el presente estudio.

El 100% de las cepas de *Streptococcus pyogenes* estudiadas son susceptibles a la penicilina y a la eritromicina, es decir, que no se observa resistencia de los microorganismos estudiados a dichos antimicrobianos. Esto confirma que la penicilina sigue siendo el medicamento de elección para el tratamiento de las faringoamigdalitis agudas causadas por *Streptococcus pyogenes*.

Llapa y col., en el 2013, en Ecuador realizaron una investigación similar donde el 57% son del sexo masculino en comparación con el presente estudio que fue de 62% la frecuencia de *Streptococcus pyogenes*.

Espadas y col., en el 2018, en España realizaron una investigación donde el 68% de los pacientes son menores de 5 años, en comparación con el presente estudio que es el 19% y la edad más frecuente es de 6 a 8 años con el 39%.

6. CONCLUSIONES

Para esta investigación se establece las siguientes conclusiones:

- Se estableció la presencia de *Streptococcus pyogenes* en hisopados faríngeos de pacientes de 3 a 15 años con faringoamigdalitis aguda en pacientes que acuden al servicio de pediatría, en los resultados obtenidos el 37% presentaron faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes*.
- Se determinó la sensibilidad antimicrobiana del *Streptococcus pyogenes* con los antimicrobianos administrado a los pacientes. Los antibiótico sensibles al 100% al *Streptococcus pyogenes* son la penicilina y la eritromicina.
- Se estableció la frecuencia de faringoamigdalitis aguda causadas por *Streptococcus pyogenes* según la edad de los pacientes, de 6 a 8 años son los más frecuentes con el 39% y los de 9 a 12 años con el 23%.
- Se determinó la frecuencia de faringoamigdalitis aguda causadas por *Streptococcus pyogenes* los del sexo masculino son los más frecuentes con el 62%.
- No se observó ningún mecanismo de resistencia en las cepas estudiadas.
- Luego de analizar los resultados obtenidos sobre la frecuencia del *Streptococcus pyogenes* en pacientes con diagnóstico de faringoamigdalitis aguda se pudo evidenciar la presencia de la bacteria en 26 pacientes de los 70 estudiados.

6.1. RECOMENDACIONES

- Que el personal médico de salud solicite el cultivo de hisopado faríngeo ante un diagnóstico clínico de faringoamigdalitis aguda, para no iniciar un tratamiento antimicrobiano inadecuado o innecesario y de esta forma minimizar los efectos adversos de los antimicrobianos administrados y la posible resistencia que esta puede generar. También para reducir la transmisión de la infección y fundamentalmente para prevenir las posteriores complicaciones de la infección por *Streptococcus pyogenes*.
- Realizar un estudio de susceptibilidad bacteriana de *Streptococcus pyogenes* a antimicrobianos como Penicilina, Amoxicilina, Eritromicina, Clindamicina, que es necesario realizar una vigilancia pues se ha descrito un aumento de la resistencia en los últimos años.
- Normar en PROSALUD la solicitud rutinaria de un estudio de cultivo faríngeo y susceptibilidad antimicrobiana en todos los casos de faringoamigdalitis aguda clínica para realizar un manejo correcto de la patología, que permita prevenir complicaciones y secuelas.
- Revisar las normas de uso racional de medicamentos con que cuenta la institución y evaluar su cumplimiento de manera periódica en todas las especialidades, evitando o al menos reduciendo el uso indiscriminado de antimicrobianos, que es una realidad en nuestro medio.
- Socializar sobre el uso de macrólidos para el tratamiento de la faringoamigdalitis aguda únicamente en casos de pacientes alérgicos a la penicilina y con un estudio paralelo de susceptibilidad antimicrobiana que garantice la erradicación del *Streptococcus pyogenes*, evitando el incremento de la resistencia de este microorganismo a dichos antimicrobianos.

